

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA**

**FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS**

**SULFONIL-AMIDOMETILACION INTRAMOLECULAR  
DE BENCILSULFONAMIDAS**

**RODOLFO DANIEL BRAVO**

**1984**

A mis padres  
a mi esposa  
a mis hijos

Padrinos de tesis: Profesores Doctores

R.A. Corral y O.O. Orazi

El presente trabajo de tesis se realizó en el laboratorio de Química Orgánica Superior de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata, con la dirección de los Prof. Dres. R.A. Corral y O.O. Orazi, quienes además proporcionaron el tema en estudio.

Esta tesis se presenta para optar al grado de Doctor en Ciencias Químicas (Orientación Química Orgánica).

Durante el período que demandó este trabajo se ejercieron cargos docentes en el mencionado laboratorio y en el Departamento de Ciencias Básicas de la Universidad Nacional de Luján. Mi agradecimiento a quienes de una u otra manera hicieron posible la concreción de este trabajo.

*Mi gratitud a quien pese a todo creyó y supo esperar,  
a quien tuvo paciencia (aunque la perdiera a veces),  
a quien comprendió el tiempo robado y  
a quien aunque no lo comprendiera se lo robase,  
a quien me apoyó o estuvo cerca,  
y muy especialmente  
a quien aunque no está (y lo siento) está.  
También a aquéllos a los que no conozco  
y/o no me conocen (y muchos de ellos he visto),  
y sin embargo contribuyeron para que fuese posible.*

## INDICE

	Página
I. Objetivo del trabajo . . . . .	1
II. Introducción bibliográfica	
$\alpha$ -amidoalquilación . . . . .	2
$\alpha$ -acilamidoalquilación . . . . .	4
a) Intermolecular . . . . .	4
b) Intramolecular . . . . .	13
$\alpha$ -sulfonilamidoalquilación . . . . .	25
a) Intermolecular . . . . .	25
b) Intramolecular . . . . .	28
2,2-dióxido-dihidro-2,3-benzotiazinas descritas en la literatura . . . . .	34
Ejemplos demostrativos del interés del empleo de ácido fuerte como medio de reacción en síntesis orgánica . . . . .	38
Reacciones en ácido sulfúrico . . . . .	43
Reacciones en ácido metansulfónico . . . . .	45
Reacciones en ácido trifluorometansulfónico . . . . .	50
Reacciones en ácido fluorosulfónico . . . . .	59
Reacciones en ácido polifosfórico . . . . .	61
Reacciones en ácido fluorhídrico anhidro . . . . .	64
Reacciones en ácido trifluoroacético . . . . .	65
Reacciones en superácidos complejos . . . . .	67
III. Parte experimental	
Aspectos generales . . . . .	70
Materias primas y reactivos . . . . .	72
A. Reacciones de ciclización para obtener las benzotiazinas V empleando s-trioxano como fuente de formaldehído . . . . .	91
B. Reacciones de ciclización para obtener las benzotiazinas V empleando otras fuentes de formaldehído en lugar de s-trioxano . . . . .	154
C. Reacciones de ciclización empleando otros aldehídos en lugar de formaldehído . . . . .	160
D. Intentos de obtención de benzotiazinas em- pleando trifluoruro de boro como agente de ciclización . . . . .	172

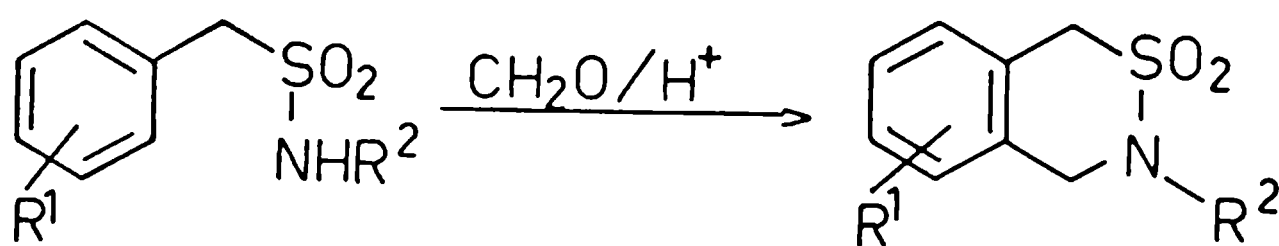
	Página
IV. Discusión sobre los resultados experi- mentales . . . . .	174
V. Resumen y conclusiones . . . . .	190
VI. Referencias bibliográficas . . . . .	195

I. O B J E T I V O

D E L   T R A B A J O



El objeto de este trabajo es estudiar la reacción de sulfonilamidometilación intramolecular que fue introducida por este laboratorio en una comunicación preliminar <sup>(1)</sup> y que ocurre de acuerdo al siguiente esquema:



Se usan bencilsulfonamidas con diversos sustituyentes sobre el anillo aromático, así como sobre el nitrógeno para determinar la aplicabilidad de esta reacción.

El formaldehído es generado en el medio de reacción a partir de s-trioxano y en algunos ejemplos se ensayan también otras fuentes de formaldehído así como el reemplazo de este último por otras combinaciones carbonílicas.

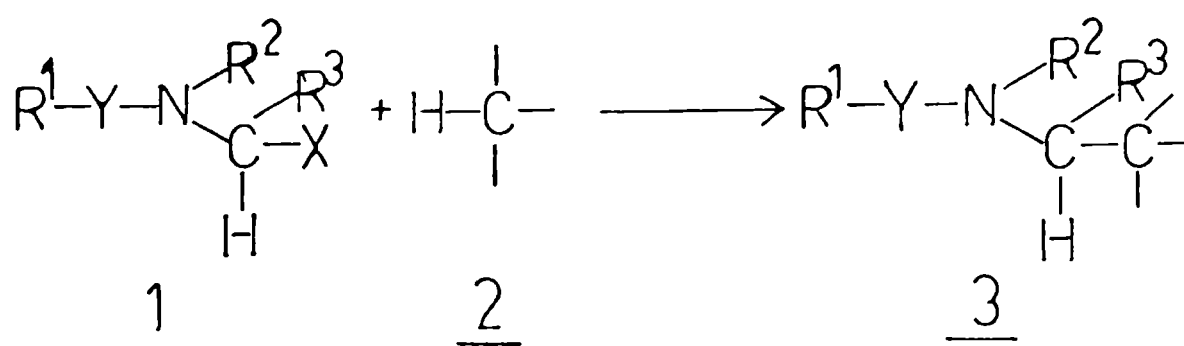
## II. I N T R O D U C C I O N

### B I B L I O G R A F I C A .

### α-AMIDOALQUILACION

Se pueden considerar como reacciones de α-amidoalquilación a aquéllas en las que un hidrógeno lábil unido a un átomo de carbono es reemplazado por un resto α-amidoalquilo, dando lugar a la formación de un nuevo enlace entre átomos de carbono. Aunque poco frecuentes también son reacciones de α-amidoalquilación aquéllas donde el H reemplazado está unido a un heteroátomo (2).

La reacción puede esquematizarse de la siguiente manera:



Y = C=O; SO<sub>2</sub>

X = OH; OR; O-C(=O)<sub>R</sub>; NH-C(=O)<sub>R</sub>; halógeno; etc.

R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> = alquilo, arilo o hidrógeno

R<sup>2</sup> = alquilo, arilo, acilo o hidrógeno

Cuando Y es el grupo carbonilo se tiene una α-acilamidoalquilación, mientras que si es sulfonilo estamos en presencia de reacciones de α-sulfonilamidoalquilación. Las reacciones de α-amidomercaptoalquilación constituyen un caso particular de las anteriores cuando R<sup>3</sup> = H.

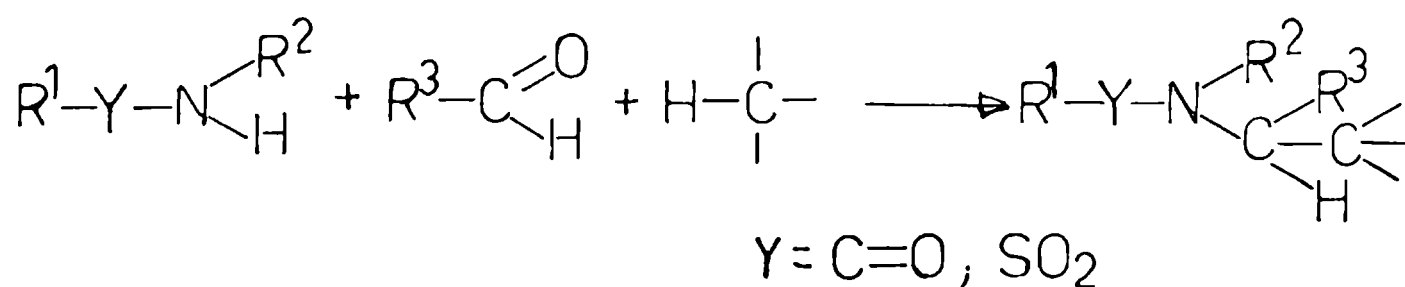
Los átomos de carbono que participan del nuevo enlace pueden pertenecer a moléculas diferentes o bien estar ubicados en una misma molécula. De acuerdo a ello la reacción de α-amidoalquilación será inter- o intramolecular respectivamente.

En la literatura existen algunos trabajos de recopilación<sup>(3-7)</sup>

que desarrollan el tema de amidoalquilación; en los mismos pueden encontrarse a su vez otras referencias bibliográficas que permiten una visión general acerca de este tipo de reacciones. La información bibliográfica aquí incluída ha sido elaborada sobre la base de esas monografías y de otras publicaciones cuyas referencias se indican en cada caso.

Se interpreta que en la ecuación anterior los reactivos 1 y 2 tienen carácter electrofílico y nucleofílico respectivamente; los primeros experimentan ruptura C-X con formación de iones carbono-imonio que son los verdaderos electrófilos. En la mayoría de los casos los compuestos 1 son preparados previamente, aunque a veces se los genera en el medio de reacción. Existe una gama muy variada de los mismos siendo los más ampliamente usados  $\alpha$ -hidroxi-alquil-amidas e imidas y sus derivados (éteres y ésteres), N-halo-metil o N- $\alpha$ -haloalquilamidas o imidas.

Pocos son los ejemplos en los que la reacción de  $\alpha$ -amidoalquilación se lleva a cabo usando directamente carboxamidas, sulfonamidas o nitrilos, junto a un aldehído y el correspondiente reactivo nucleofílico.



Los agentes amidometilantes más usados son  $\alpha$ -hidroximetilamidas e imidas (1, X = OH, Y = C=O) los que se preparan en forma simple y con buenos rendimientos por reacción entre formaldehído y amidas o imidas. Estas N-hidroximetilamidas son usadas por lo general como intermediarios en la síntesis de otros reactivos amidometilantes.

A diferencia del formaldehído, otros aldehídos alifáticos o aromáticos no permiten aislar por lo general las correspondientes N-alquilolamidas sino que tienden a formar N,N'-alquiliden o ari-  
liden-bisamidas respectivamente.

La obtención de compuestos electrofílicos análogos (1, Y = SO<sub>2</sub>) por reacción entre sulfonamidas y aldehídos se encuentra escasamente descrita en la literatura.

Los reactivos nucleofílicos 2 sobre los que pueden llevarse a cabo las reacciones de α-amidoalquilación son muy diversos. La única condición que deben cumplir es tener un carbono suficientemente nucleofílico, capaz de sufrir el ataque del correspondiente agente amidoalquilante.

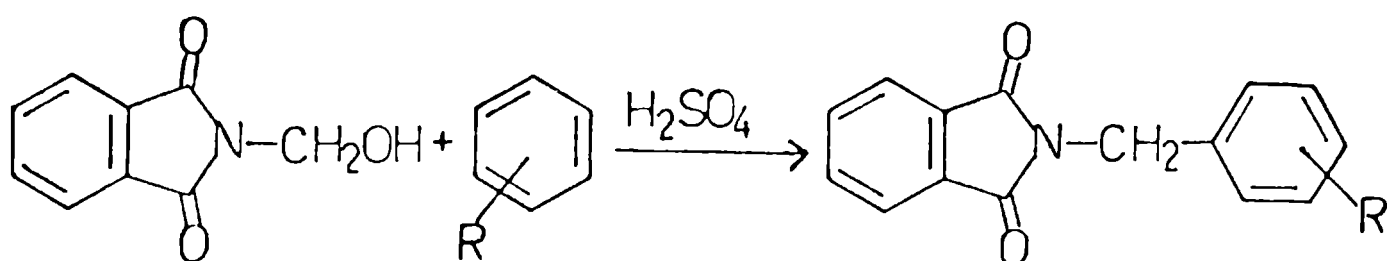
Dividiremos a estos reactivos 2 en dos grandes grupos: i) aromáticos; ii) alifáticos (acetilenos, compuestos con un grupo metileno activo como acetoacetato de etilo, etc.).

En la literatura hay numerosos trabajos sobre α-acilamidoalquilación (1, Y = C=O) y de ella se hará a continuación una breve reseña. Por otro lado, la aplicación de la análoga α-sulfonilamidoalquilación ha sido mucho más limitada; la exposición de estos resultados de la literatura se hará con más detalle en razón de su relación más directa con el presente trabajo.

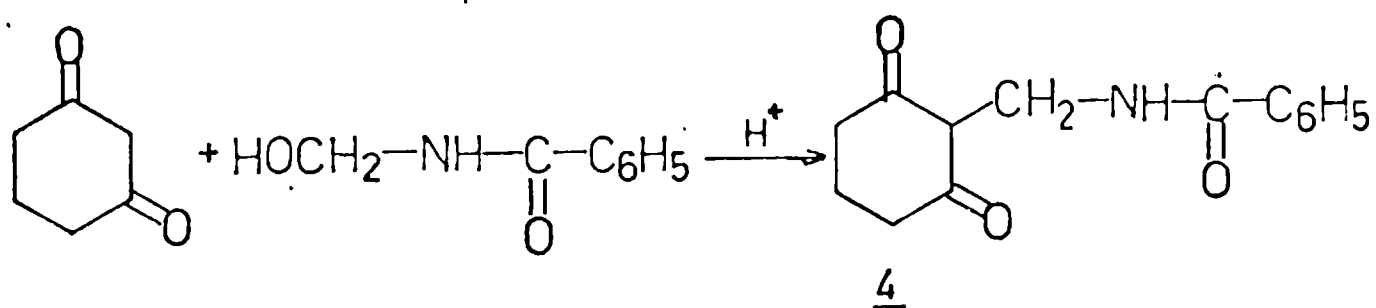
#### α-ACILAMIDOALQUILACION

##### a) Intermolecular

La reacción de Tscherniac-Einhorn <sup>(5)</sup> fue usada para introducir un grupo α-acilamidometilo en compuestos aromáticos por reacción de éstos con N-hidroximetil-amidas o -imidas diversas en medio de ácido sulfúrico concentrado o cloruro de hidrógeno etanólico. Por ej.

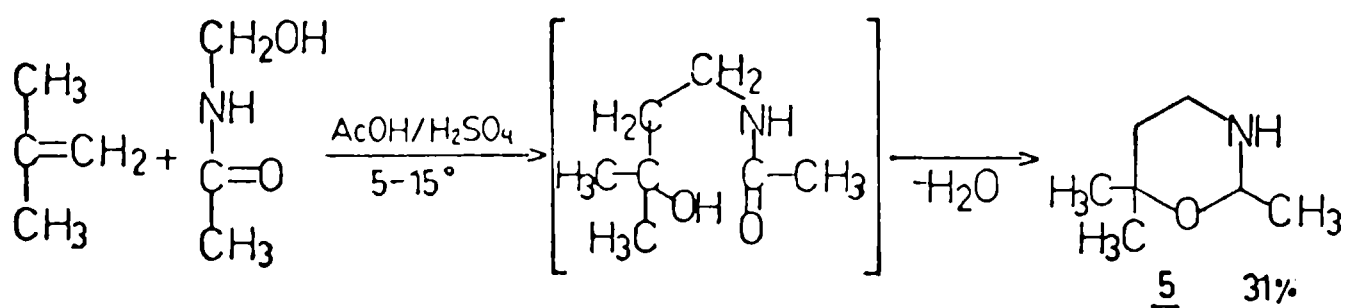
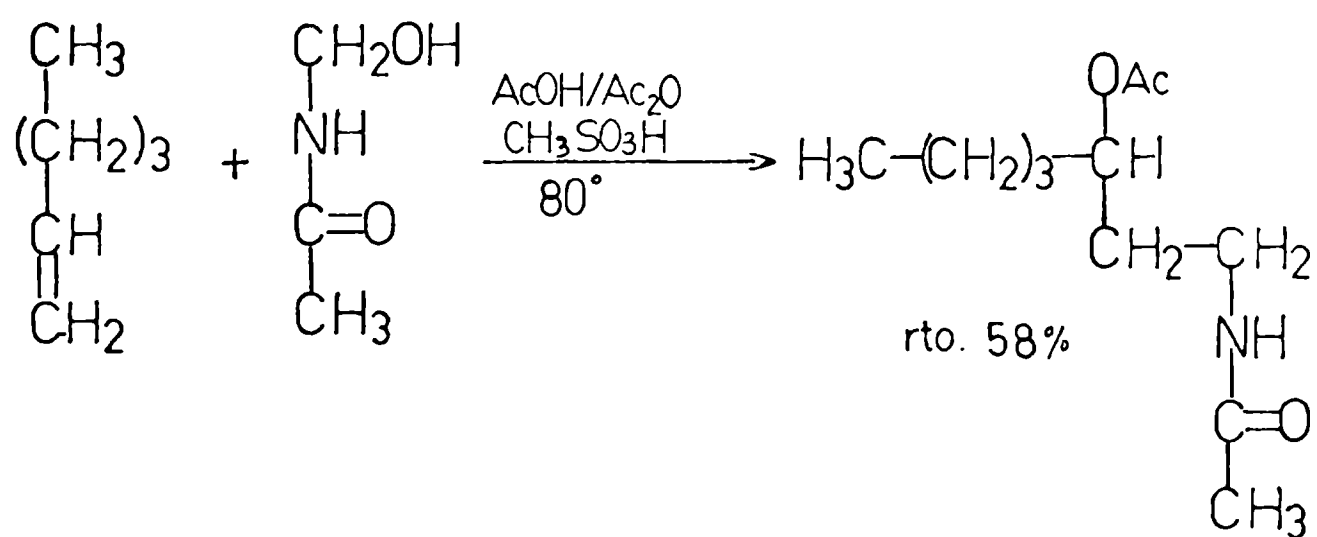
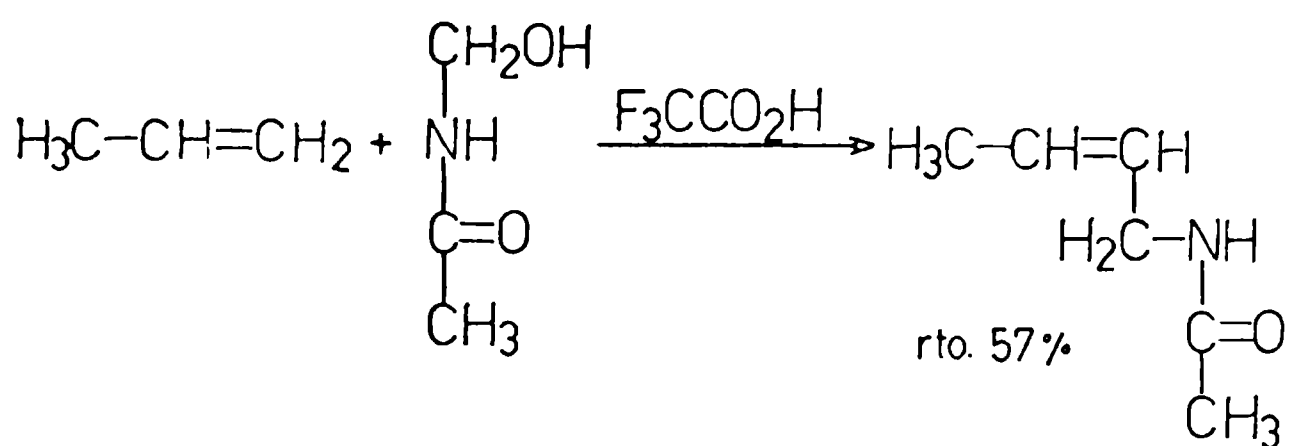


Esta reacción de sustitución electrofílica fue extendida con éxito a sistemas alifáticos con metilenos activos. Un ejemplo <sup>(8)</sup> está dado por la ciclohexano-1,3-diona en la que se introduce un grupo benzoilaminometilo según la siguiente ecuación:



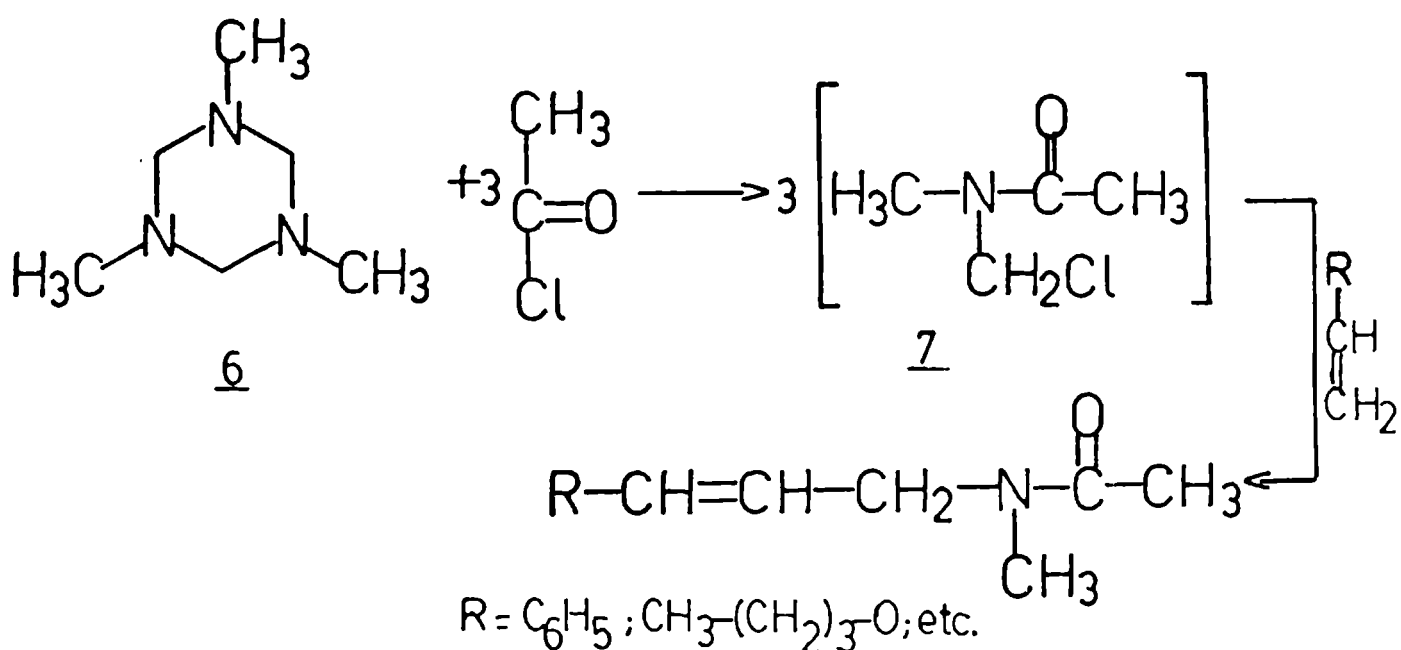
La reacción se condujo en diferentes medios ácidos (por ej.  $\text{SO}_4\text{H}_2$  conc.,  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ ) que proporcionaron el producto con variados rendimientos.

Con combinaciones etilénicas <sup>(6)</sup> los reactivos acilamidoalquilantes dan lugar a diversas reacciones según sean las condiciones empleadas; por ello los productos pueden ser el resultado de una sustitución de H etilénico, una adición al enlace doble (con acilación del alcohol) o bien la formación de ciclos que puede visualizarse ocurriendo a través de una adición seguida de cierre del anillo. A estas últimas se las considera como cicloadiciones polares -1,4.

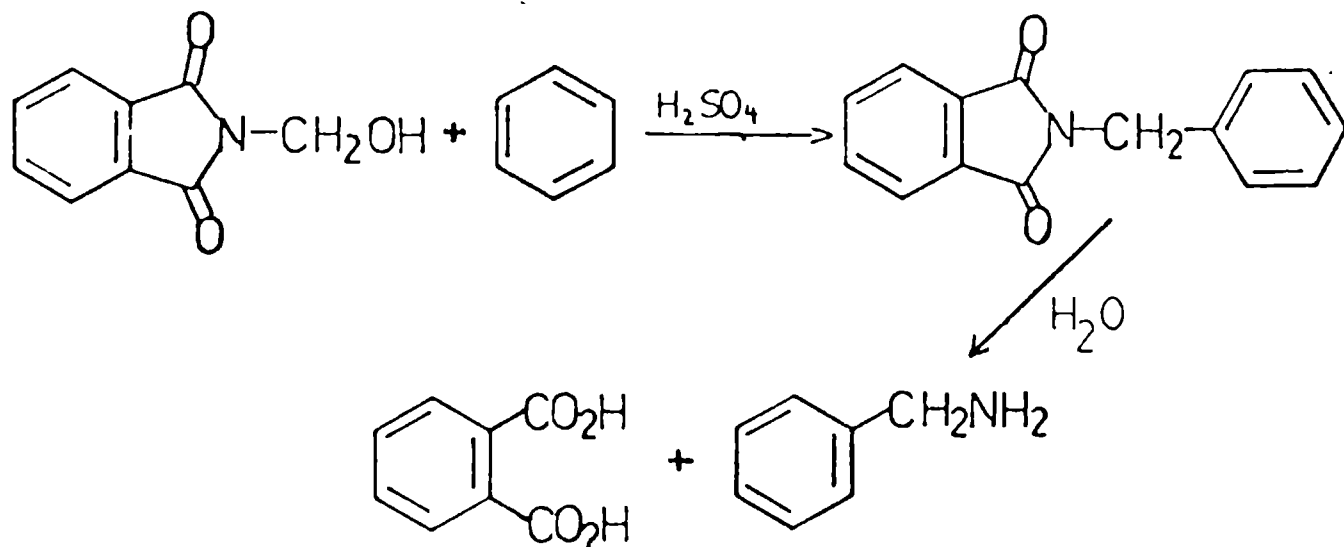


Este tipo de acilamidoalquilación ha sido aplicado recientemente para la síntesis de aminoácidos <sup>(9)</sup> y para la obtención <sup>(10)</sup> de una serie de 1,3-oxazinas análogas a 5 y de las similares 1,3-tiazinas.

Han sido también descriptas <sup>(11)</sup> amidoalquilaciones por sustitución de H etilénico, usando como reactivo 1,3,5-trimetil-hexahidro-s-triazina 6 con agregado de cloruro de acetilo que generan el acilamidometilante 7



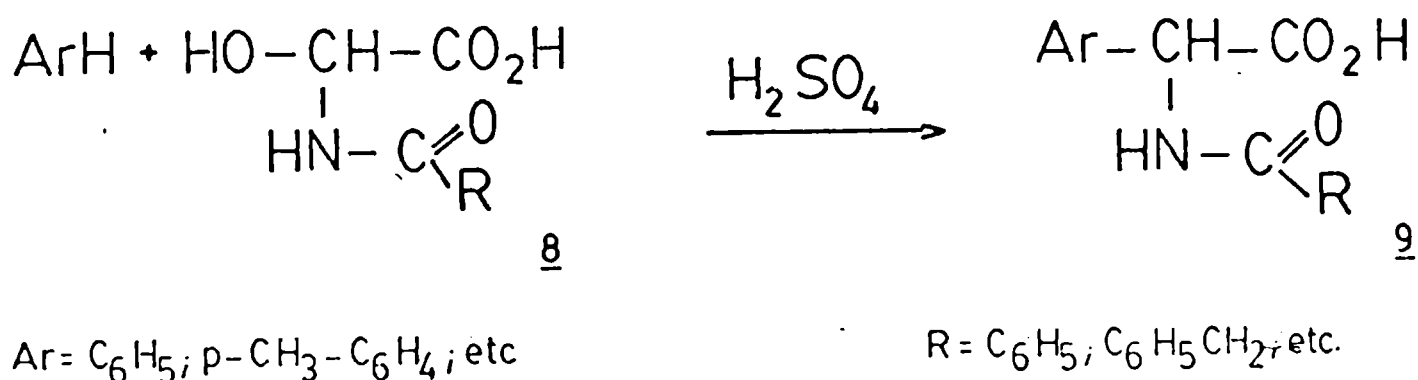
El empleo inicial y más amplio de la acilamidoalquilación fue con sustratos aromáticos. Una aplicación consistió en la síntesis de aminas de tipo bencílico por hidrólisis de los productos de amidometilación, método en algunos casos ventajoso <sup>(5)</sup> respecto de la clásica reacción de Mannich. A continuación se indica un ejemplo.





Hasta hace pocos años la gran mayoría de las reacciones de amidoalquilación eran conducidas en las condiciones mencionadas antes para la reacción de Tscherniac-Einhorn cuya vigencia se puede ver a través de algunos recientes ejemplos <sup>(12-14)</sup> como los que siguen.

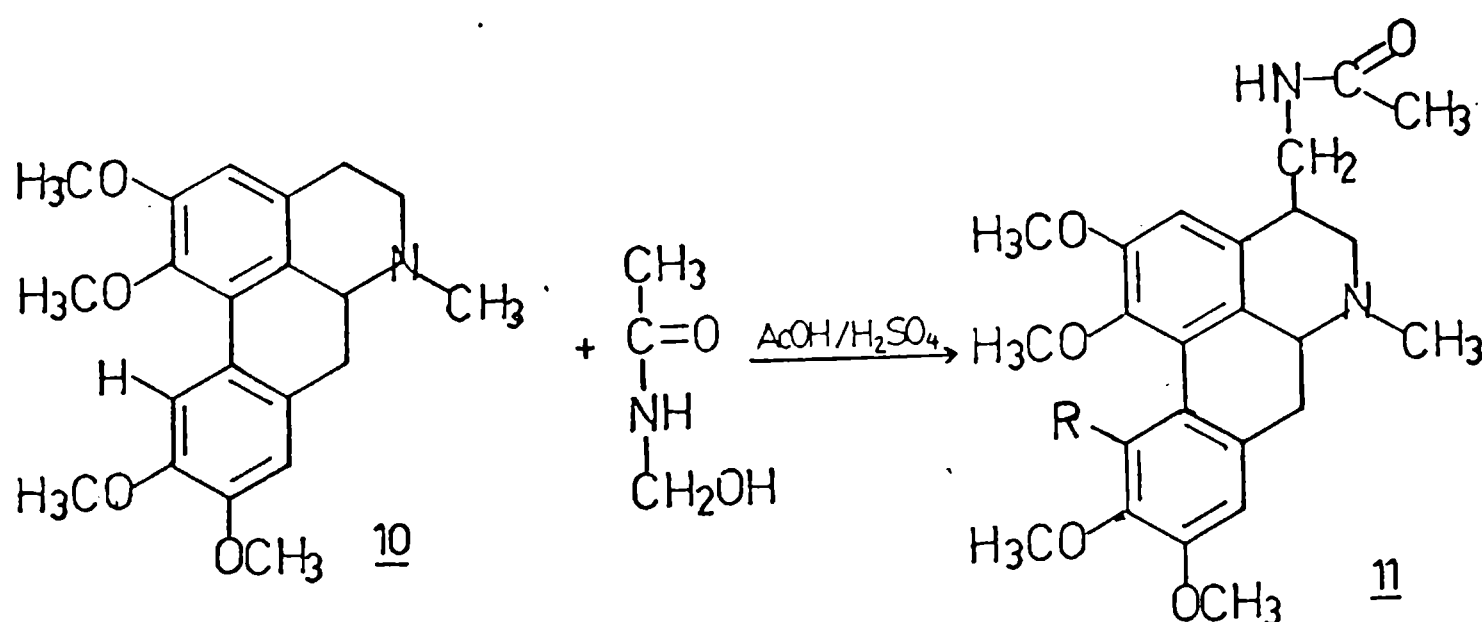
Benceno, tolueno y clorobenceno se han hecho reaccionar en ácido sulfúrico conc. durante 48 horas a temperatura ambiente con derivados 8 del ácido glioxílico obteniéndose N-acilderivados de α-aminoácidos 9 con rendimientos entre 70 y 90%.



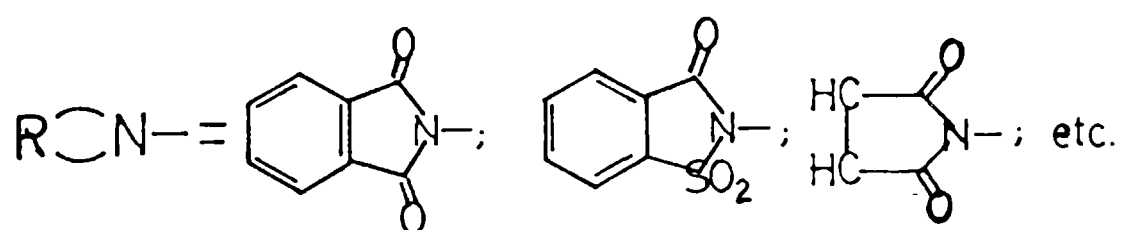
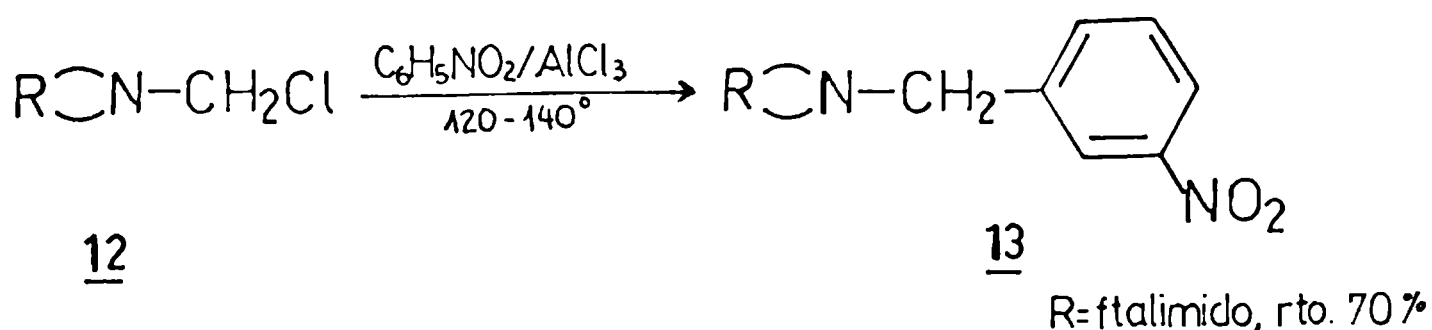
En algunos casos el medio de reacción inicial representado por el ácido sulfúrico conc. se ha reemplazado por otros. Cuando los sustratos eran compuestos aromáticos muy reactivos fue empleado un medio de reacción más suave a fin de evitar reacciones secundarias de sulfonación o disustitución. Un ejemplo es ácido sulfúrico diluido en ácido acético <sup>(12)</sup>. También se ha tenido éxito en amidoalquilaciones usando ácido polifosfórico, ácido fosfórico como tal o diluido con ácido acético, etc. A veces el catalizador es un ácido no protónico (ácido de Lewis) como por ej. BF<sub>3</sub> usado con buen resultado (rto. 68%) para la obtención de N-bencil-N-metilacetamida <sup>(15)</sup> a partir de N-hidroximetil-N-metilacetamida y exceso de benceno.

Un ejemplo reciente <sup>(16)</sup> de acilamidometilación en

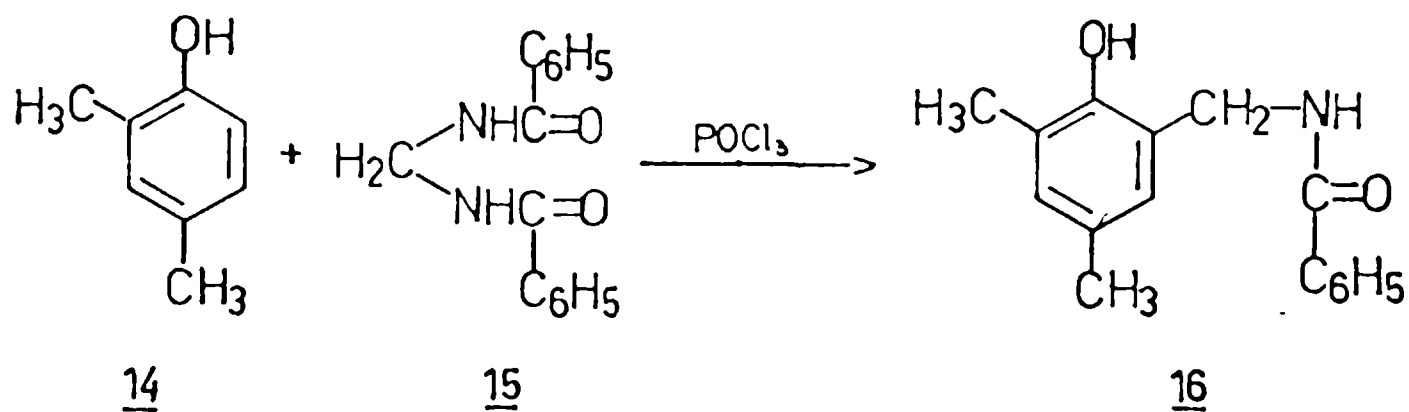
condiciones suaves es el de la glaucina 10, que tiene un sistema aromático activado por grupos metoxilos. Por reacción con N-hidroximetilacetamida en ácido acético-ácido sulfúrico (3:1) a temperatura ambiente se obtuvo 82% de rendimiento de 11 (R = H) y sólo 1% del derivado disustituído 11 (R = CH<sub>2</sub>-NH-C(=O)CH<sub>3</sub>).



En los ejemplos vistos de sustitución sobre C aromático, el reactivo amidoalcoholante es un derivado N-hidroxialquílico. Menos usados con ese fin han sido los correspondientes derivados clorados como las N-clorometilamidas. El interés de su utilización quedaría limitado a los casos en que la reacción de Tscher-niac-Einhorn da resultados negativos o poco satisfactorios. La reacción requiere generalmente el uso de catalizadores como AlCl<sub>3</sub> en forma análoga a las alquilaciones aromáticas según Friedel-Crafts. Un ejemplo de esto es la reacción del nitrobenceno con N-hidroximetilftalimida cuyo resultado fue pobre. En cambio, usando diversas N-clorometilimidias 12 y AlCl<sub>3</sub> fue obtenida <sup>(17)</sup> convenientemente una serie de derivados 13 m-amidometilados del nitrobenceno.

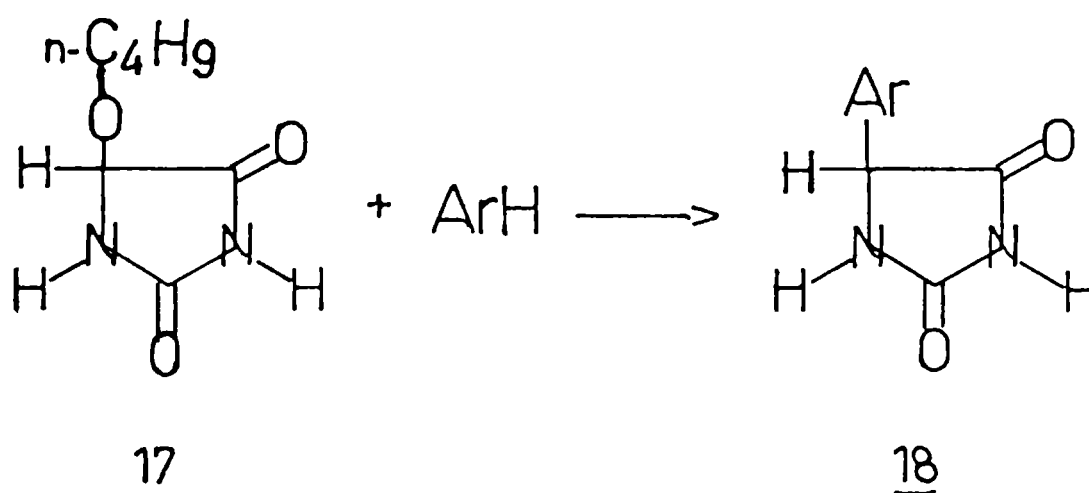


Las N,N'-metilen(alquiliden o ariliden)-bisamidas han sido usadas con poca frecuencia para  $\alpha$ -amidoalquilación, ya que estos compuestos son poco reactivos. Sin embargo, se las ha encontrado eficientes frente a sustratos aromáticos muy reactivos tales como fenoles, anilidas, etc. <sup>(5)</sup>. Como ejemplo encontramos la amidometilación del 2,4-xilenol 14 con N,N'-metilen-bis-benzamida 15 en presencia de POCl<sub>3</sub> para dar 16 con 93% de rendimiento.



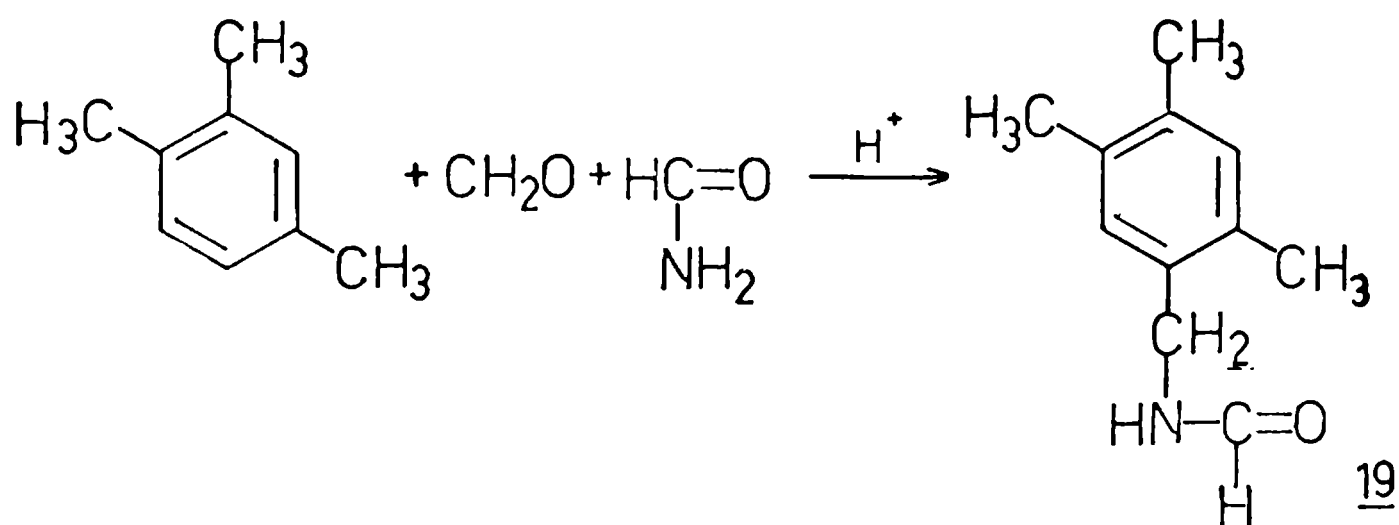
Otros reactivos que se han utilizado en los últimos años como amidoalquilantes son las 5-alcoxi <sup>(18, 19)</sup> y en menor grado

5-halohidantoínas <sup>(20)</sup>. Por ejemplo, mediante 5-butoxi-hidantoínas 17 y diversos compuestos aromáticos fue obtenida una serie de 5-arilhidantoínas 18. El catalizador fue ácido sulfúrico conc. a temperatura ambiente o  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  en cloroformo a ebullición. Los rendimientos varían entre 51 y 95%.

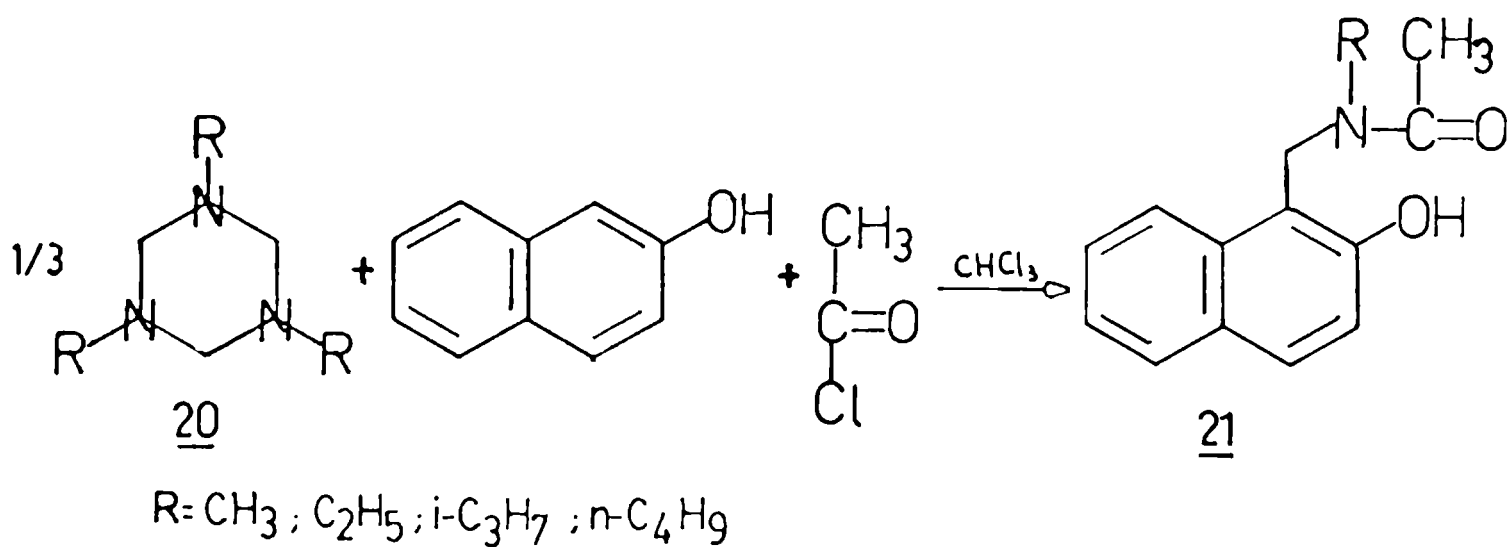


$\text{ArH}$  = benceno, acetanilida, clorobenceno, fenantreno, etc.

Como fue antes mencionado, son pocos los ejemplos en la literatura donde el reactivo electrofílico no es preparado previamente sino que se genera en el medio. Un método <sup>(5)</sup> es hacer reaccionar directamente formaldehído con una amida, imida o nitrilo en el medio que también contiene el compuesto aromático que va a ser amidoalcoholado. Un ejemplo lo tenemos en una patente <sup>(21)</sup> reciente en la que figura la amidometilación de 1,2,4-trimetilbenceno con paraformaldehído y formamida o N-metilformamida; se opera a temperatura ambiente durante 4 horas en una mezcla de ácido acético-ácido sulfúrico (2:1) obteniéndose el producto 19 con un rendimiento de 76%.

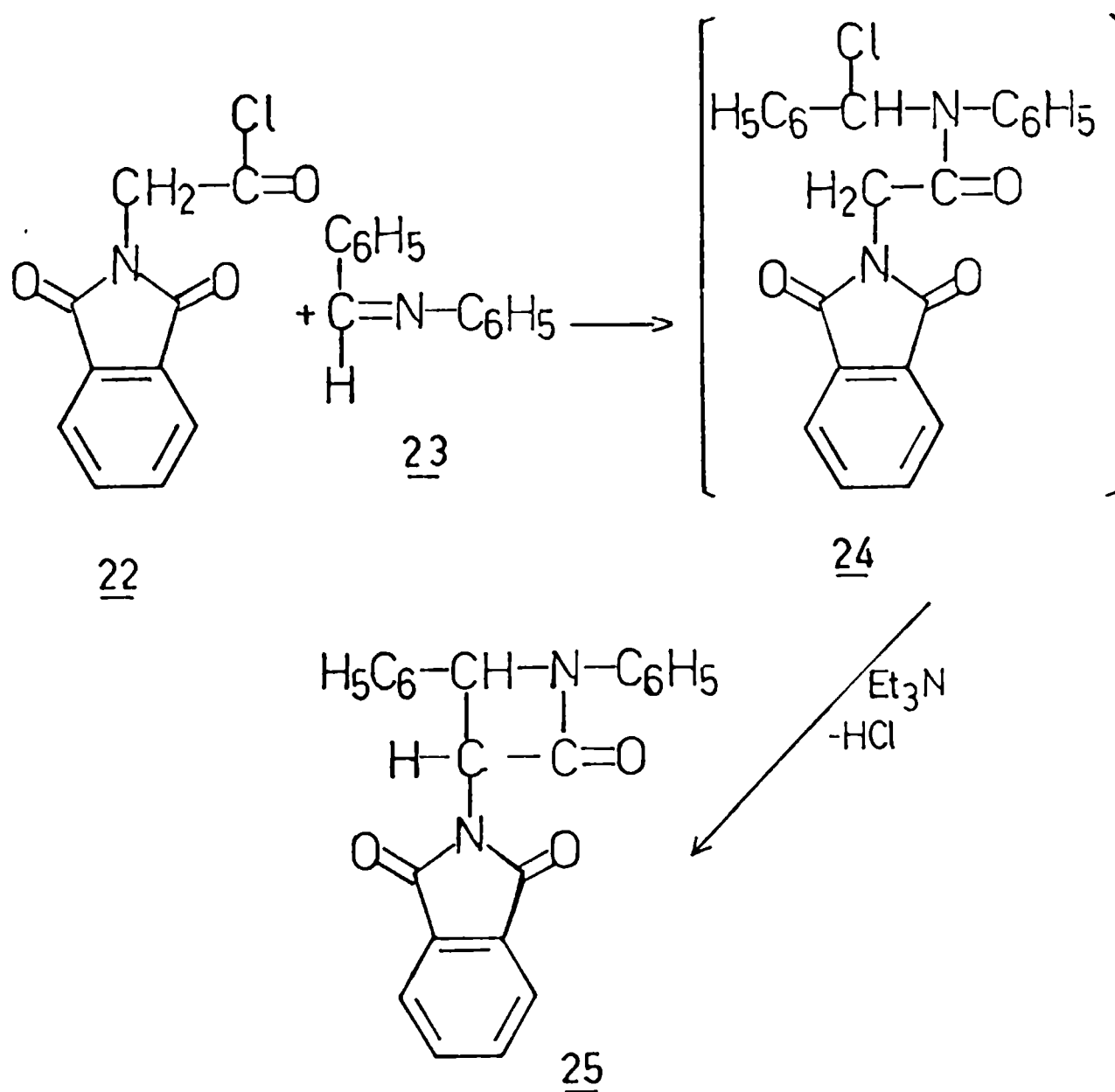


En forma similar a la descrita arriba para compuestos alifáticos etilénicos, 1,3,5-trialquil-hexahidro-s-triazinas 20 en presencia de cloruro de acetilo originan <sup>(11)</sup> en el medio de reacción el derivado acilamidometilante capaz de reaccionar con compuestos aromáticos cuyo núcleo se encuentre activado por la presencia de sustituyentes dadores de electrones. Los rendimientos oscilan entre 35 y 61%. En el siguiente esquema se muestra un ejemplo.



b) Intramolecular

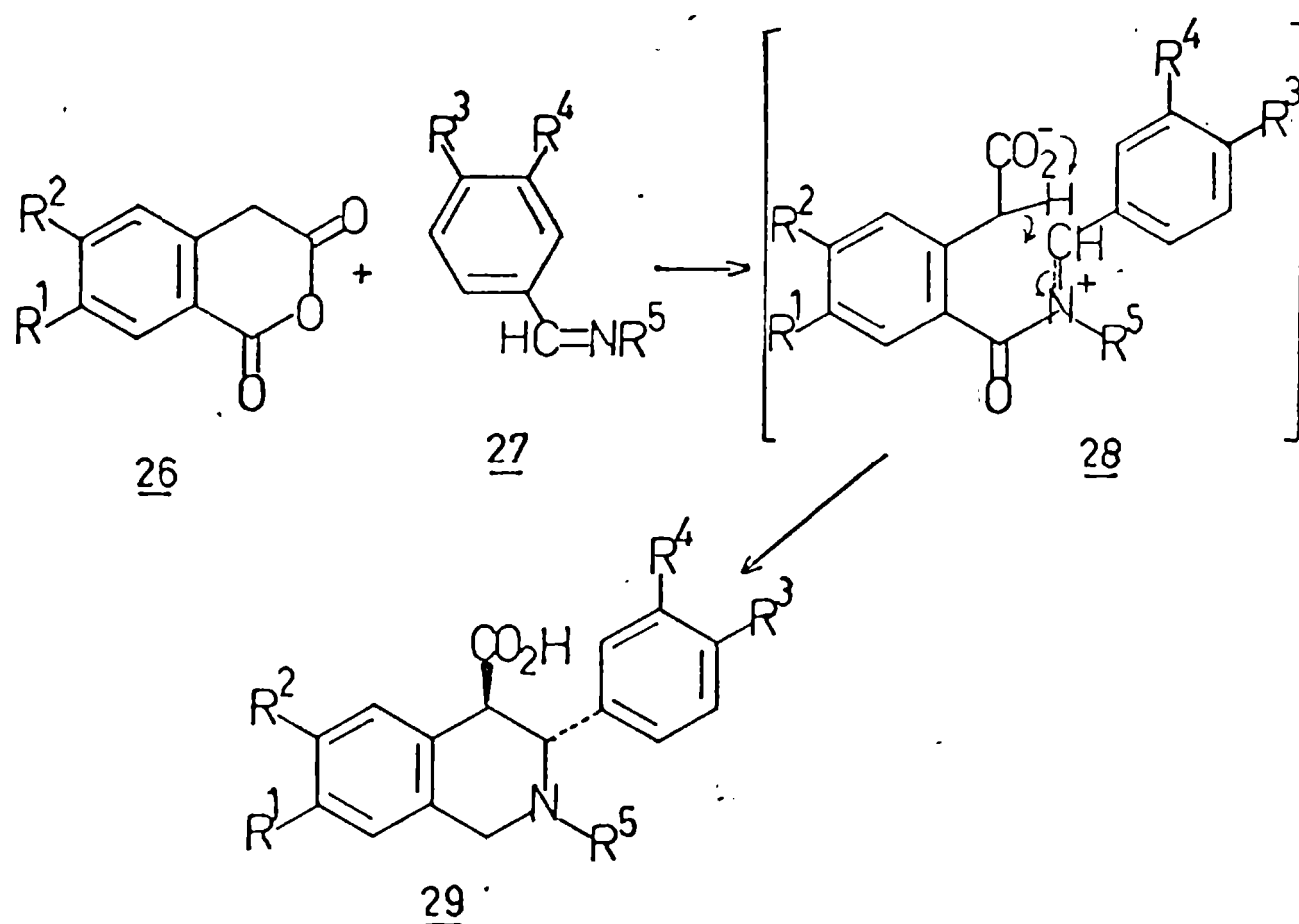
La aplicación inicial de estos procesos intramoleculares fue la síntesis <sup>(7)</sup> de 2-azetidinonas como por ejemplo 25. Se partió de un haluro de ácido, por ej. 22 y la base de Schiff 23 los que, según se mostró luego <sup>(22)</sup>, forman un compuesto de adición 24 que por acción de trietilamina se cicliza rindiendo la correspondiente  $\beta$ -lactama 25.

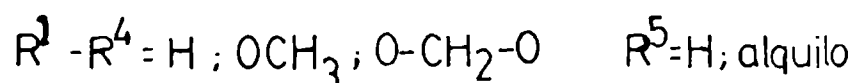
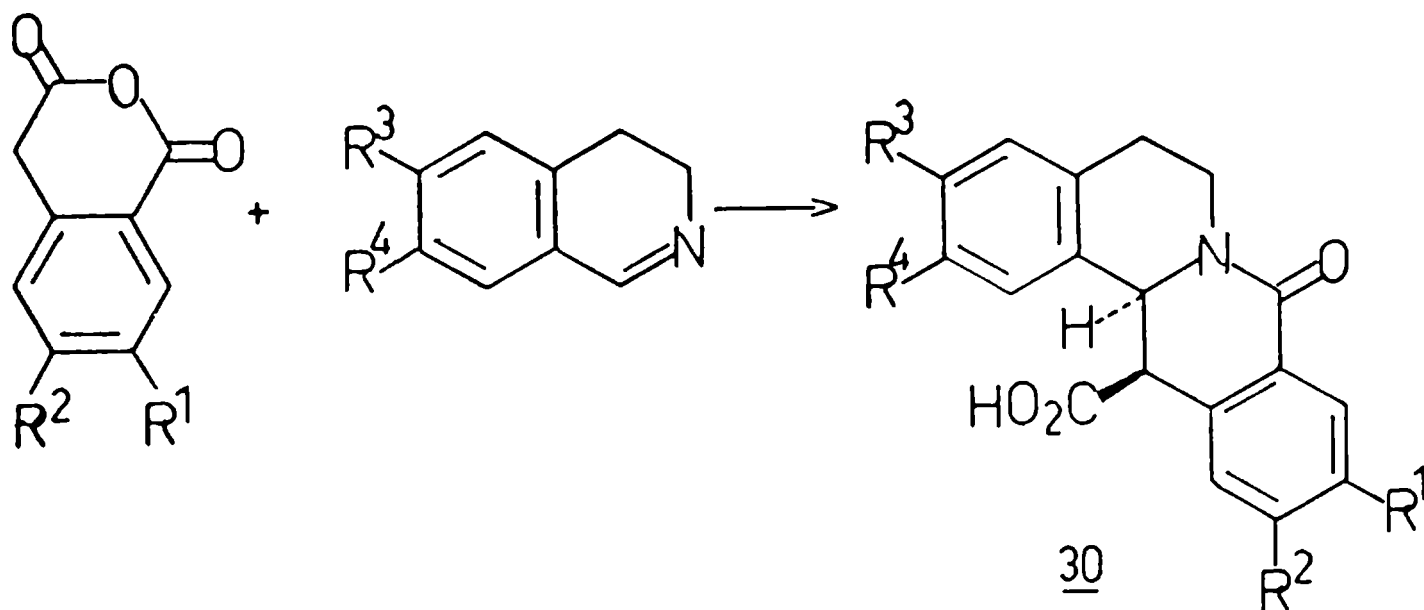


Bose y col. <sup>(23)</sup> se ocuparon extensamente de esta reacción en estudios sobre mecanismo y estereoquímica, así como también ampliando sus posibilidades para la síntesis de  $\beta$ -lactamas; en

lugar de los haluros de ácido citados 22 emplearon entre otros, cloruros de  $\alpha$ -azidoácidos.

Las síntesis estereoselectivas de 4-carboxi-3-aryl-3,4-dihidro-1(2H)-isoquinolinonas 29 y 13-carboxi-8-oxoberbinas 30 son nuevos ejemplos de  $\alpha$ -acilamidoalquilación intramolecular <sup>(24)</sup> sobre C alifático que ocurren como en el caso anterior, con la N-acilación inicial de una base de Schiff 27 para dar un aducto 28; éste es el que experimenta la acilamidoalquilación.





La síntesis de 29 se llevó a cabo en solución concentrada, en benceno o dicloroetano a temperatura ambiente o reflujo suave con rendimientos superiores al 70%; en cambio, la formación de 13-carboxi-8-oxoberbinas 30 se efectuó en solución diluída de dicloroetano en presencia de trietilamina (rtos. 47-48%). La configuración de los productos es la indicada en las fórmulas para un enantiómero de 29 (trans) y 30 (cis).

Estas síntesis fueron ampliadas <sup>(7)</sup> reemplazando los compuestos 27 por bases de Schiff derivadas del indol o de  $\beta$ -carbolina.

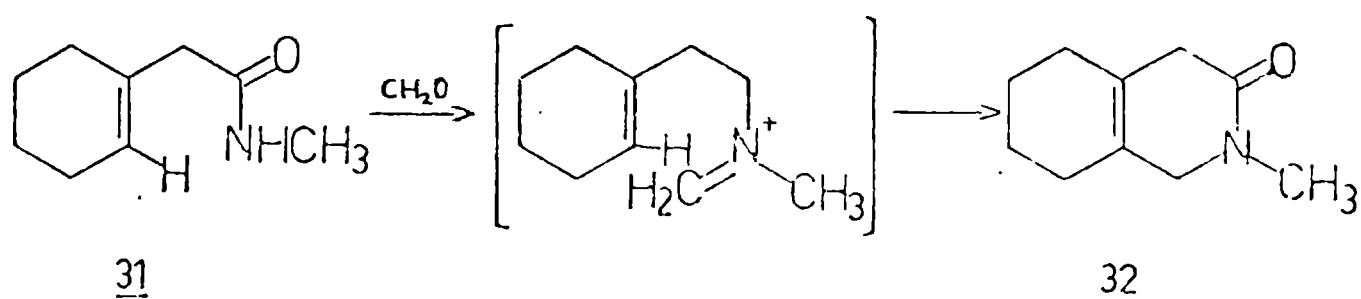
Casi simultáneamente con el trabajo anterior <sup>(24)</sup> otros autores <sup>(25)</sup> publicaron esta reacción de iminas (bases de Schiff) con anhídridos homoftálicos 26. En este caso fue obtenido el producto cinético de configuración trans de la 8-oxo-13-carboxitetrahidroprotoberberina (epímero de 30;  $R^1 = R^2 = OCH_3$ ;  $R^3 R^4 = OCH_2O$ ) por mezcla de los reactivos en cloroformo a temperatura ambiente mientras que el producto termodinámico (cis; 30,  $R^1 = R^2 = OCH_3$ ;



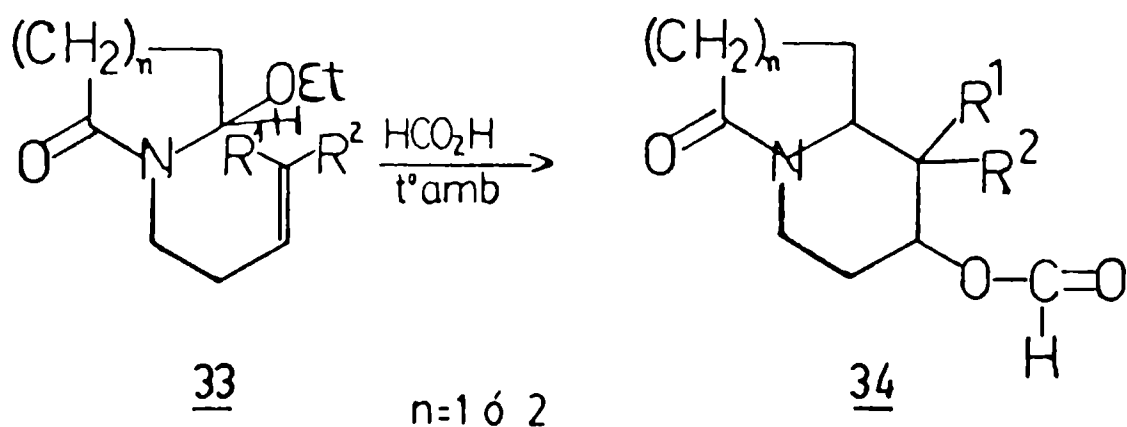
$R^3R^4 = OCH_2O$ ) fue obtenido por calentamiento del isómero trans en ácido acético. Sus respectivas configuraciones fueron asignadas principalmente sobre la base del análisis de sus espectros de NMR.

Esta misma reacción fue usada también en la síntesis total de alcaloides benzofenantridínicos.

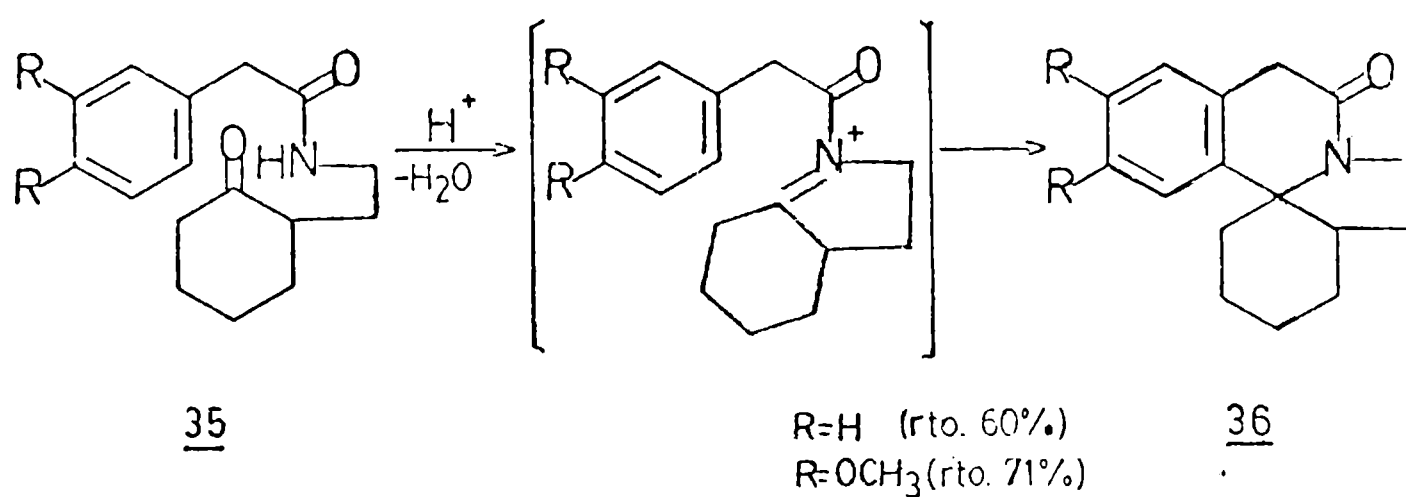
El primer ejemplo de  $\alpha$ -acilamidoalquilación intramolecular sobre carbono olefínico lo constituye la ciclización <sup>(26)</sup> de N-metilciclohexenil-acetamida 31 con trioximetileno. Calentando 6 horas a reflujo en ácido trifluoroacético se obtuvo 65% de rendimiento de la octahidro-isoquinolina 32.



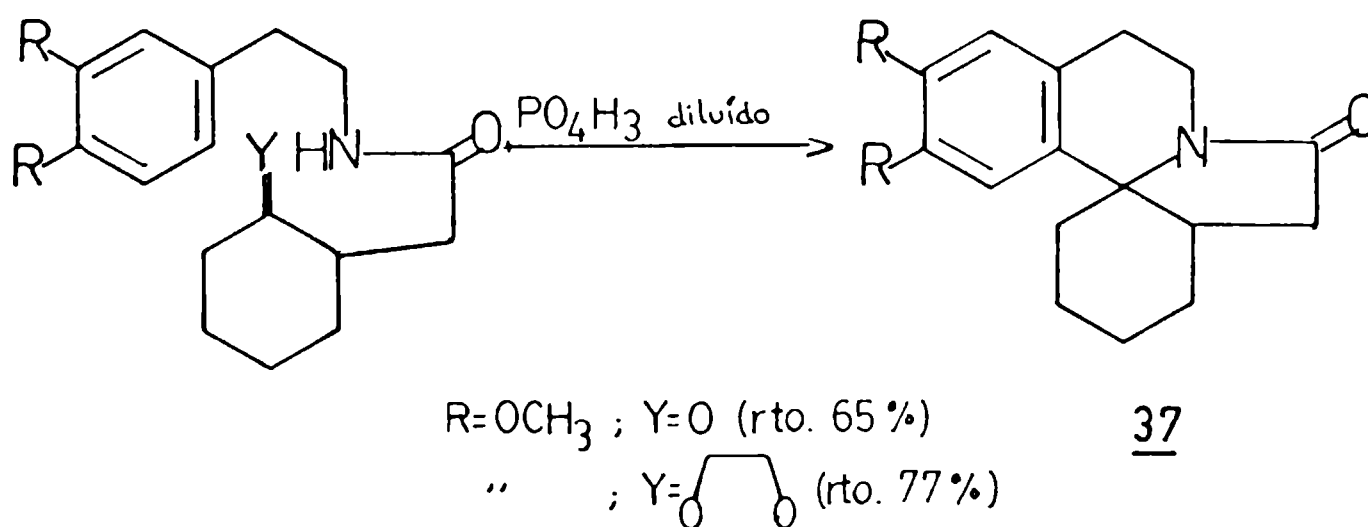
Esta reacción ocurre por sustitución en C-etilénico mientras que en otros casos <sup>(27-29)</sup> hay una adición al doble enlace. Por ejemplo, a partir de N-(alquen-3-il)-etoxi-pirrolidonas y piperidonas 33 fueron preparados <sup>(27)</sup> los derivados 34



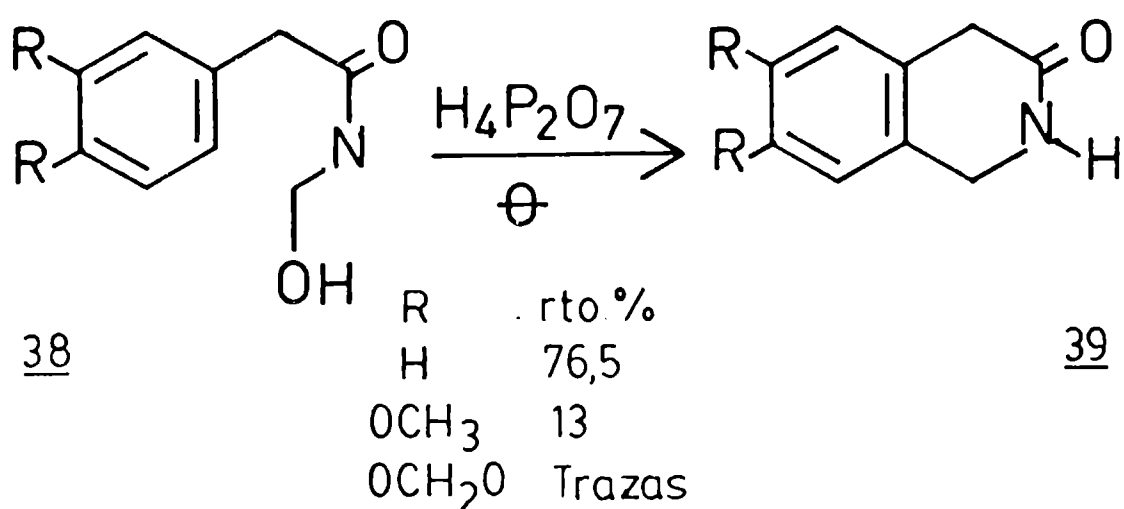
Heterociclos relacionados al grupo de alcaloides de Erythrina fueron convenientemente obtenidos aplicando por primera vez  $\alpha$ -acil-amidoalquilación intramolecular sobre C aromático <sup>(30)</sup>. La ciclización se condujo calentando a 100°C en medio de ácido polifosfórico o ácido fosfórico-anhídrido fosfórico:



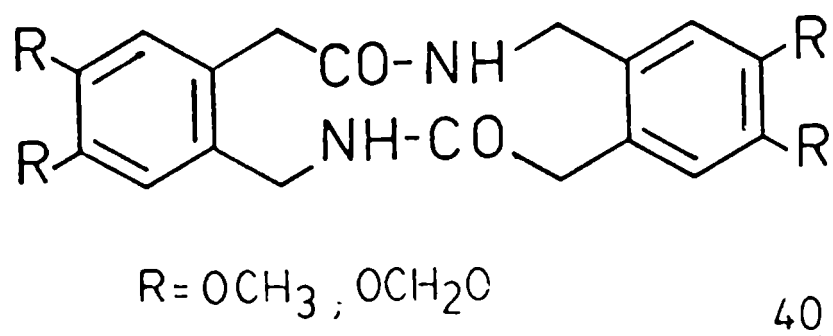
Una variante de lo anterior fue la ciclización <sup>(31)</sup> de sustra<sup>u</sup>tos análogos a 35 y usando condiciones ácidas más suaves.



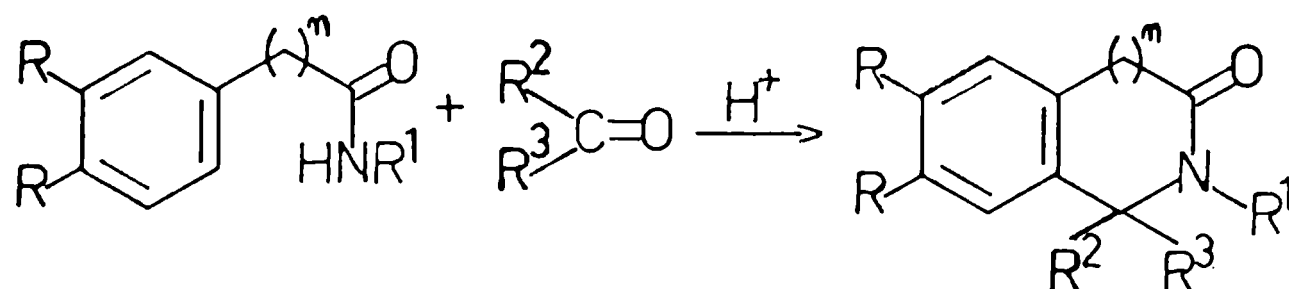
Las N-hidroximetilamidas han sido ampliamente usadas <sup>(3-6)</sup> en reacciones de amidometilación intermolecular de Tscherniac-Einhorn. Se han introducido recientemente <sup>(32)</sup> para sustitución aromática intramolecular que conduce a isoquinolinonas 39.



Para R = H, variaciones del medio ácido y de temperatura no mejoraron el resultado indicado. Para los otros dos ejemplos se aislaron también los dímeros 40 que al emplear ácido pirofosfórico a temperatura ambiente dan rendimientos superiores al 90%; por calentamiento de estos dímeros (300°C/presión reducida) se obtienen los respectivos compuestos 39 con buenos rendimientos.



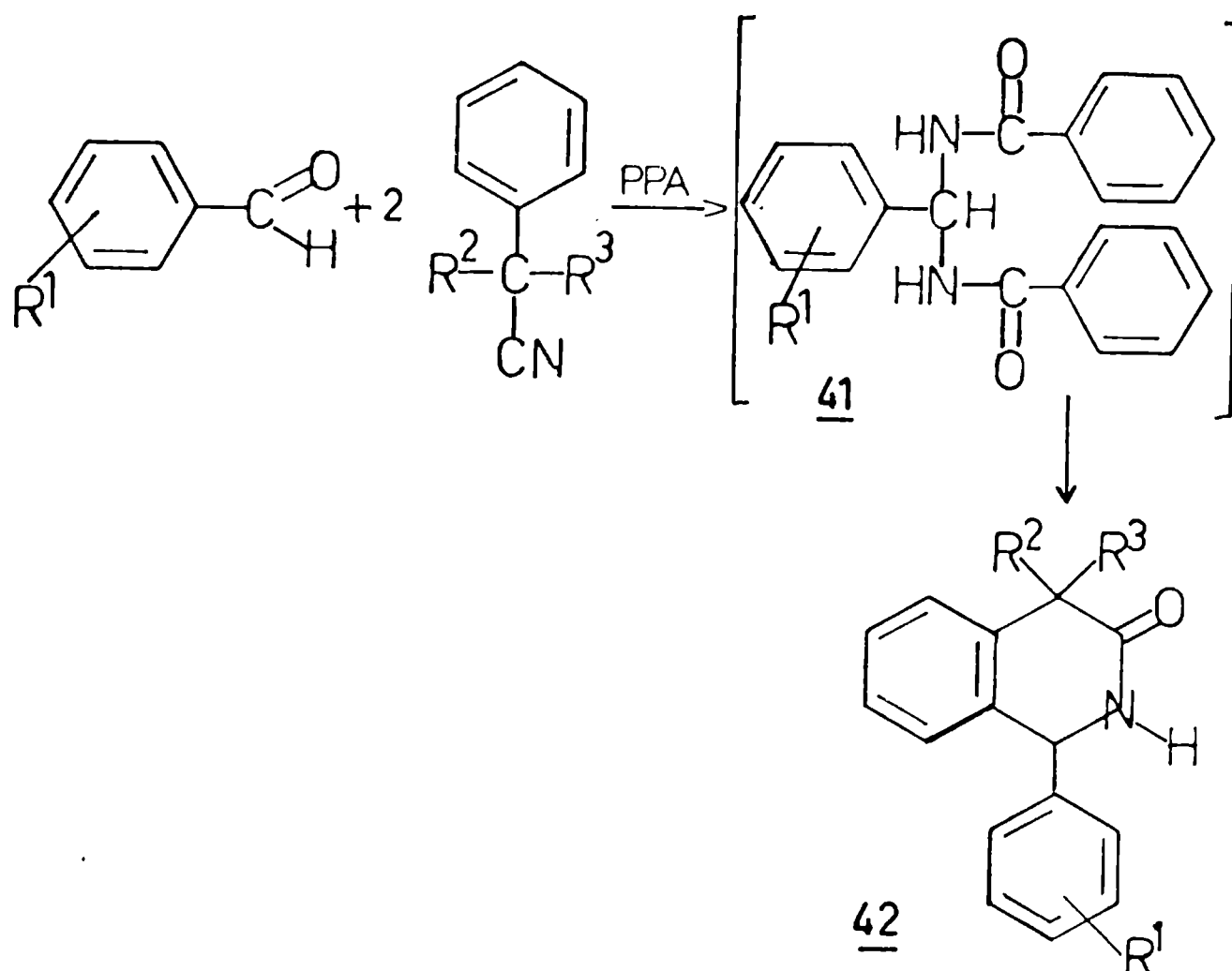
Varias publicaciones se refieren a α-acilamidoalquilaciones intramoleculares sobre carbono aromático partiendo de la amida y una combinación carbonílica, aldehído o cetona, que en medio ácido se condensan para dar el intermedio amidoalcoholante.



R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	Rto%	Referencia
H	H	H <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>		1	35	(30)
H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1	21	(33)
OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1	54	(33)
OCH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2	64	(34)
OCH <sub>3</sub>	H	H	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	2	82	(34)
OCH <sub>3</sub>	H	H	H	2	36	(34)
OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	2	49	(34)*
OCH <sub>3</sub>	HCO	H	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	2	84	(34)*

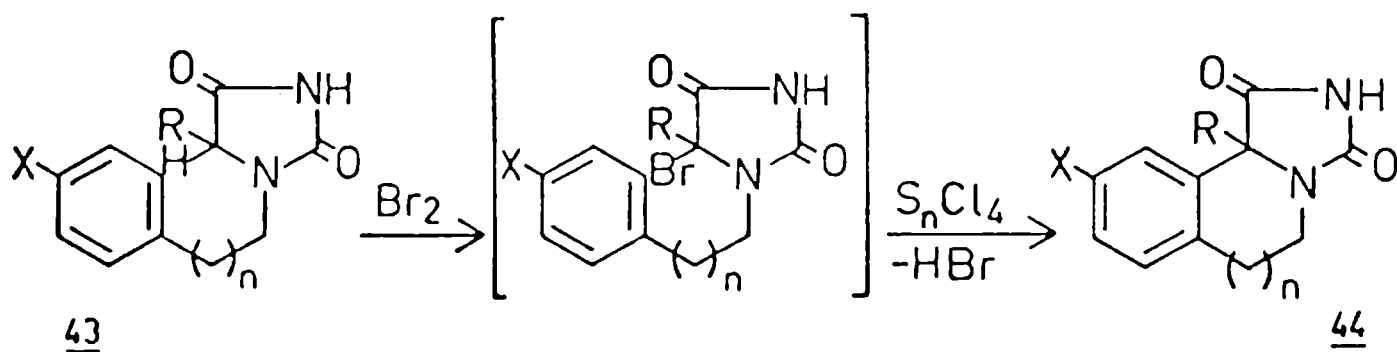
\* Formaldehído y acetaldehído generados de s-trioxano y paraldehído respectivamente; usando ambos aldehídos libres así como otros aldehídos alifáticos (fenilacetaldehído, 3-fenil-propionaldehído y aldehído cinámico) se obtuvieron resultados negativos.

En otros casos (7, 35) las combinaciones carbonílicas, aldehídos aromáticos, reaccionan con un nitrilo en lugar de amidas llegando al mismo grupo de sustancias, 3-oxo-tetrahidroisoquinolinas; la reacción transcurre a través de un intermedio que es una bis-amida 41.



A veces la ciclización se conduce empleando directamente las bis-amidas intermedias 41 obtenidas a partir de nitrilos o amidas.

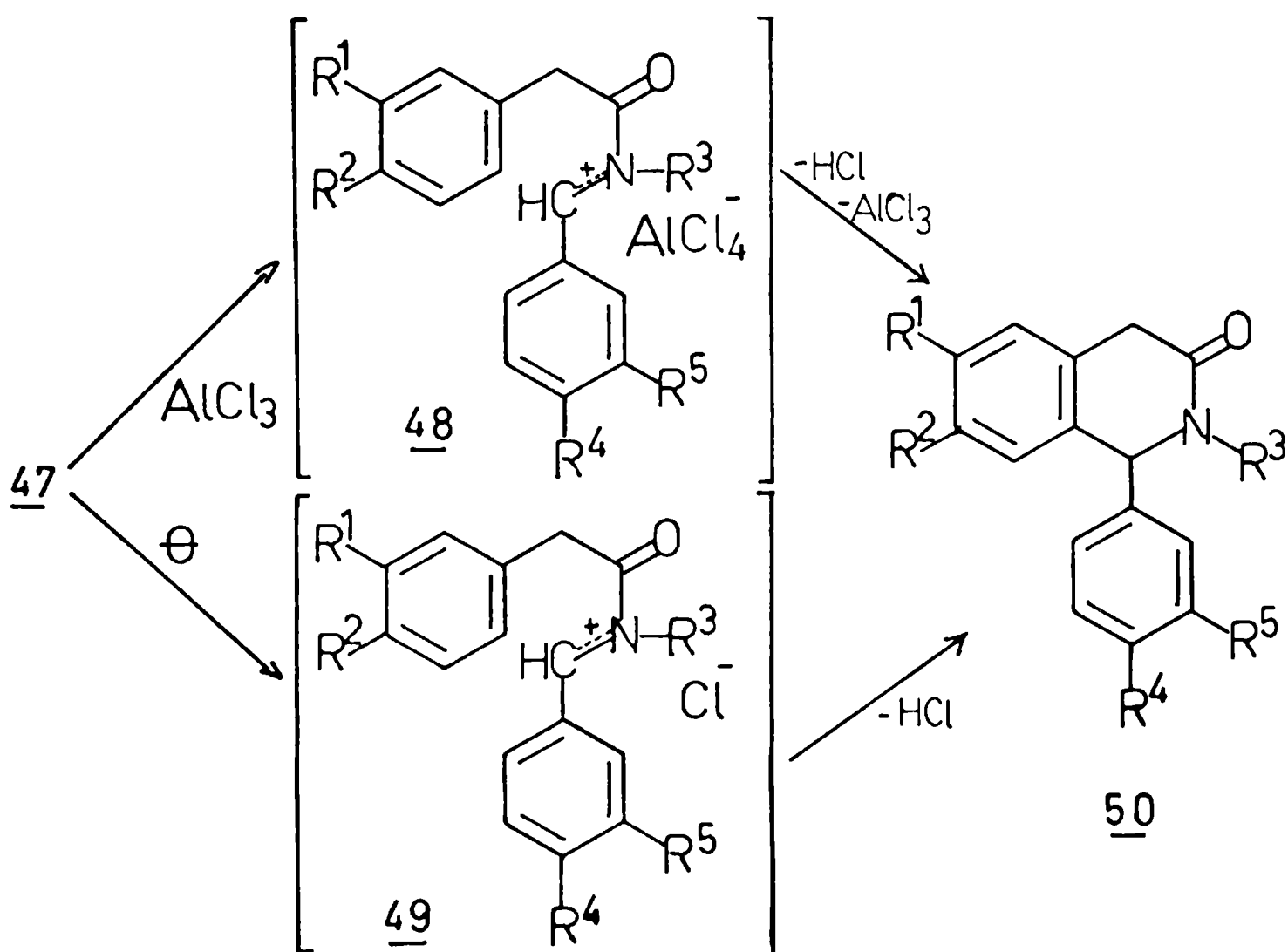
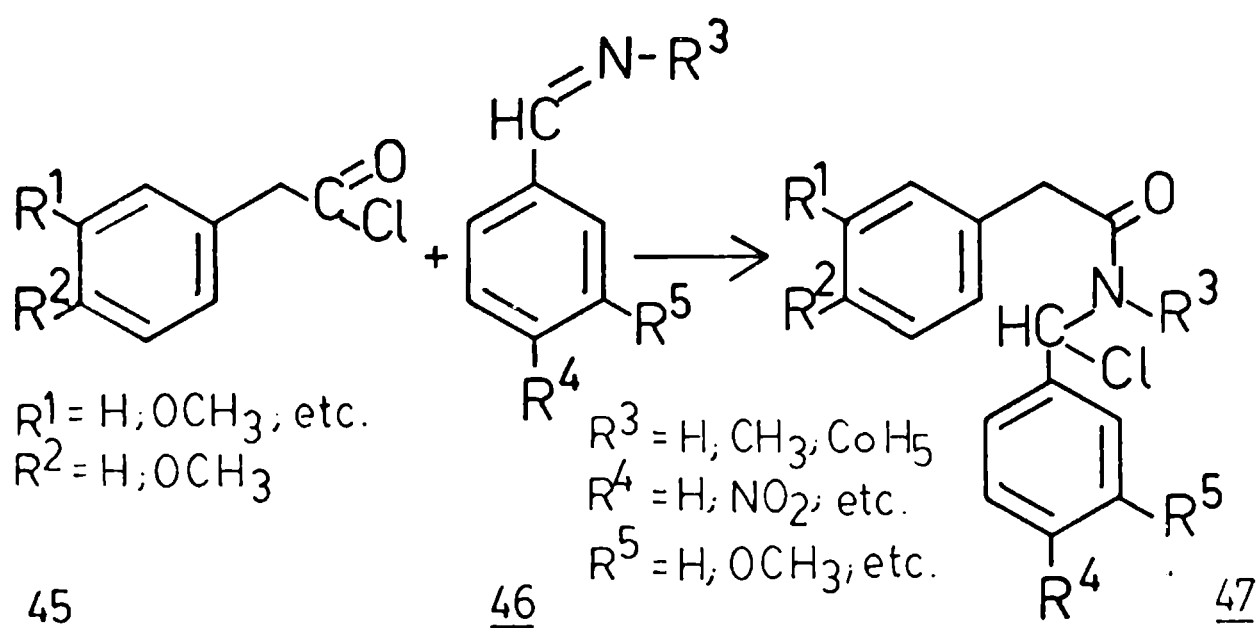
Fue mencionado precedentemente el uso de hidantoínas 5 sustituidas como reactivos en acilamidoalquilaciones intermoleculares de aromáticos. Con hidantoínas sustituidas en posición -1 por grupos 2-ariletilo, se observa una amidoalquilación intramolecular a través de los 5-bromoderivados (36).



Por ejemplo, para  $R = H$ ;  $X = Cl$ ;  $n = 1$ , se obtuvo 66% de rendimiento.

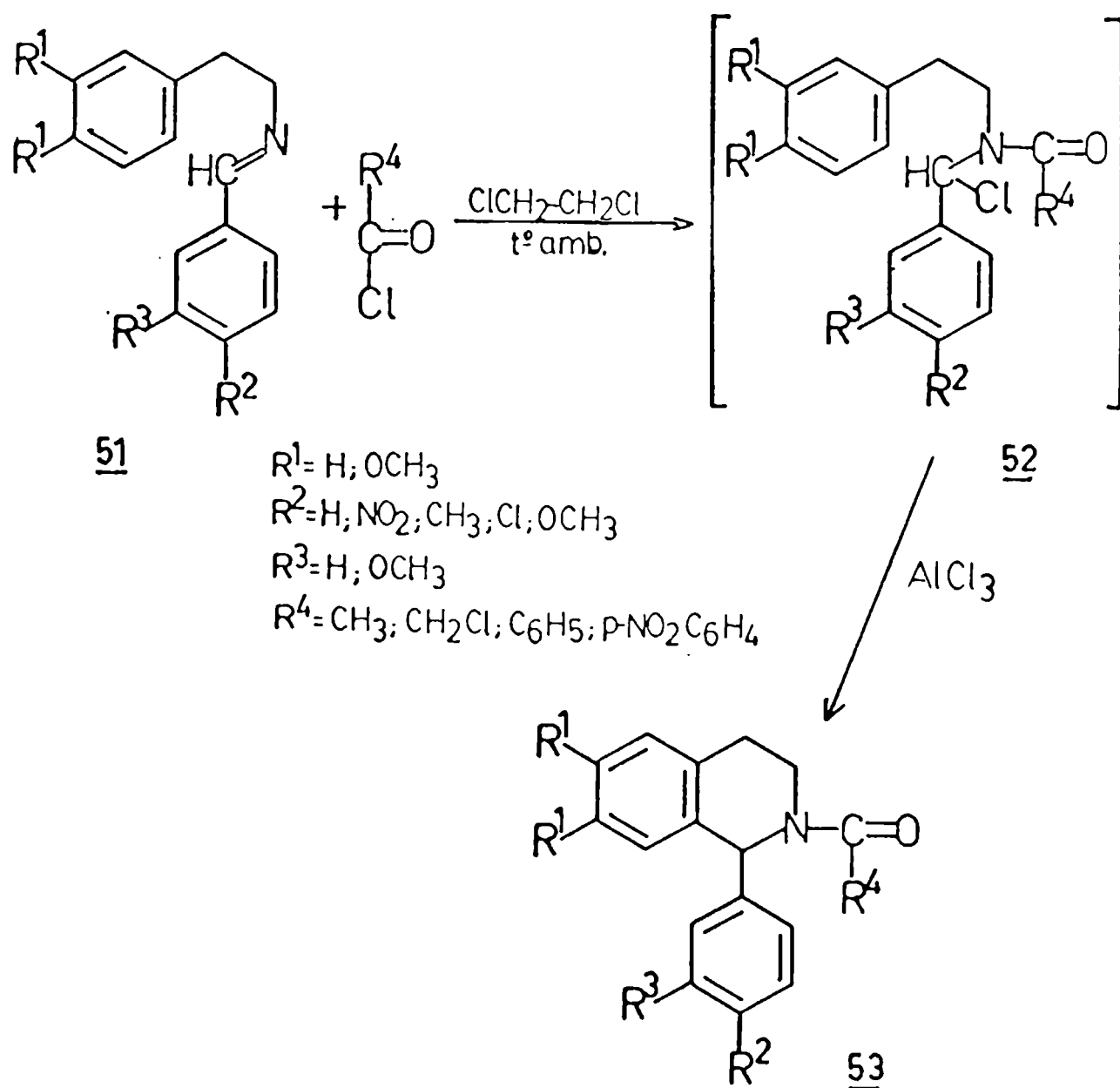
En forma similar a lo expuesto para reacciones intramoleculares

sobre C alifático, ocurren también  $\alpha$ -acilamidoalquilaciones sobre C aromático <sup>(7)</sup> en aductos 47 formados entre cloruros de acilo y bases de Schiff; la ciclización tiene lugar con  $\text{AlCl}_3$  o por calentamiento sin este catalizador.



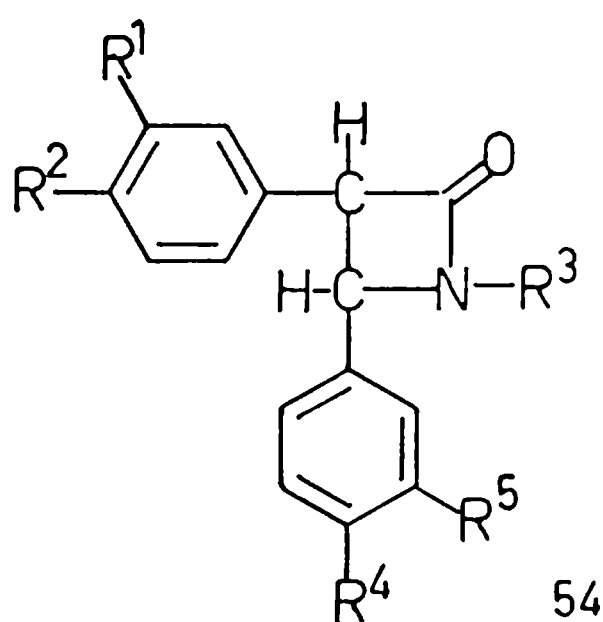
Se han obtenido interesantes conclusiones <sup>(7)</sup> sobre la influencia de los sustituyentes respecto de la facilidad de ciclización del aducto 47. La reacción con  $\text{AlCl}_3$  está favorecida si el arilo proveniente de la base de Schiff lleva sustituyentes que atraen electrones ( $\text{R}^4 = \text{NO}_2$ ), mientras que cuando la ciclización es por calentamiento, está favorecida por grupos que ceden electrones ( $\text{R}^4 = \text{OCH}_3$ ); en el primer caso, el sustituyente aumenta el carácter electrofílico del ión carbonio-imonio 48 y en el segundo, favorece la formación del correspondiente intermedio 49.

Sobre la misma base de  $\alpha$ -acilamidoalquilación intramolecular de aductos 52 de bases de Schiff 51 (formadas en el medio de reacción) y cloruros de acilo se ha desarrollado <sup>(7)</sup> una síntesis para obtener N-acil-tetrahidroisoquinolinas 53.



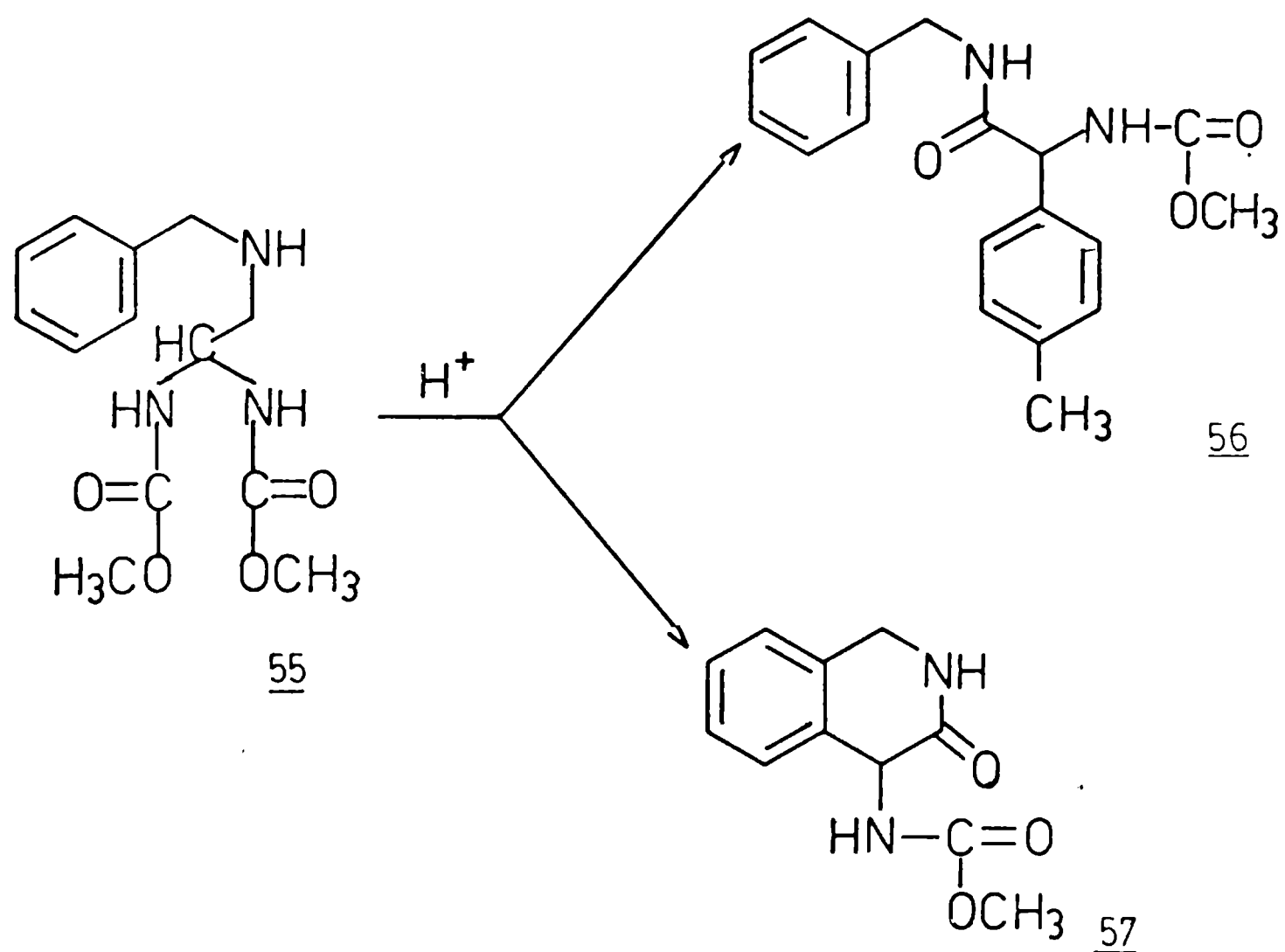
Según se vio al comienzo, la  $\alpha$ -acilamidoalquilación tiene lugar entre un electrófilo 1 y un nucleófilo 2. Si se está en presencia de dos o más nucleófilos capaces de participar en dicha reacción habrá una competencia entre ellos.

Esto se ha mostrado por la obtención de distintos productos en la  $\alpha$ -acilamidoalquilación intramolecular de compuestos 47 en los que compiten C-aromático y C-bencílico para dar isoquinolinas 50 y 2-azetidinonas 54; la naturaleza de los sustituyentes nucleares de 47 tiene influencia sobre el predominio de uno u otro producto <sup>(7)</sup>.

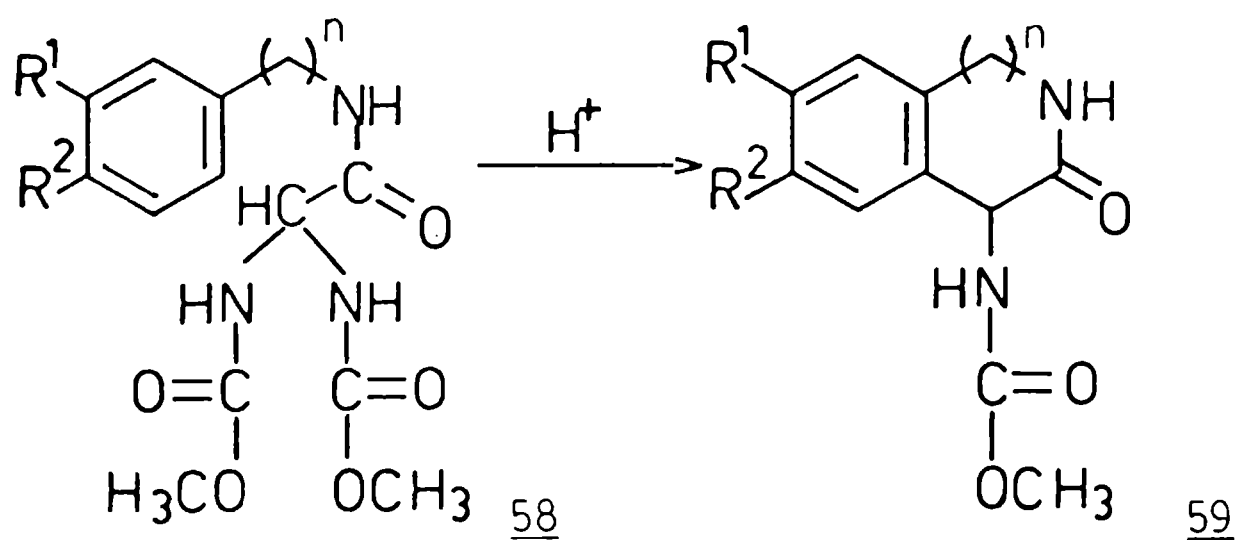


Otro tipo de competencia es entre procesos inter e intra-moleculares que se ha examinado <sup>(37)</sup> con el bis-uretano 55. Con tolueno en ácido metansulfónico a temperatura ambiente predomina la reacción intermolecular dando 56 (rto. 75%), mientras que en ausencia de tolueno o con benceno (nucleófilo más débil) el producto principal fue la isoquinolinona 57.





Esta reacción de  $\alpha$ -acilamidoalquilación intramolecular fue aplicada <sup>(37)</sup> para la síntesis de heterocíclicos, oxindoles **59** ( $n = 0$ ) y benzazepinonas **59** ( $n = 2$ ).

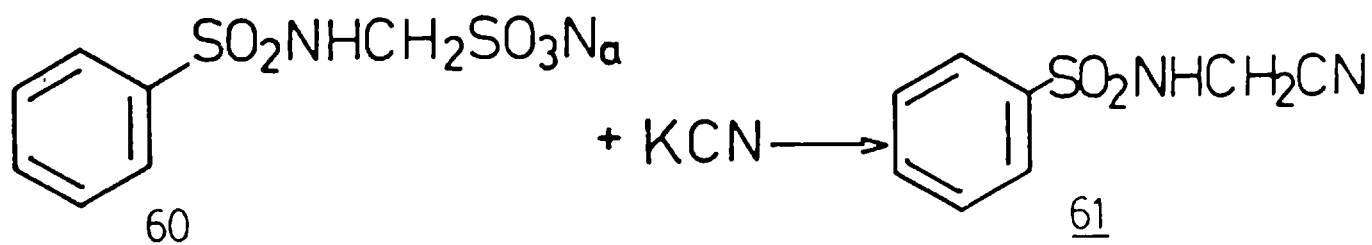


# $\alpha$ -SULFONILAMIDOALQUILACION

## a) Intermolecular

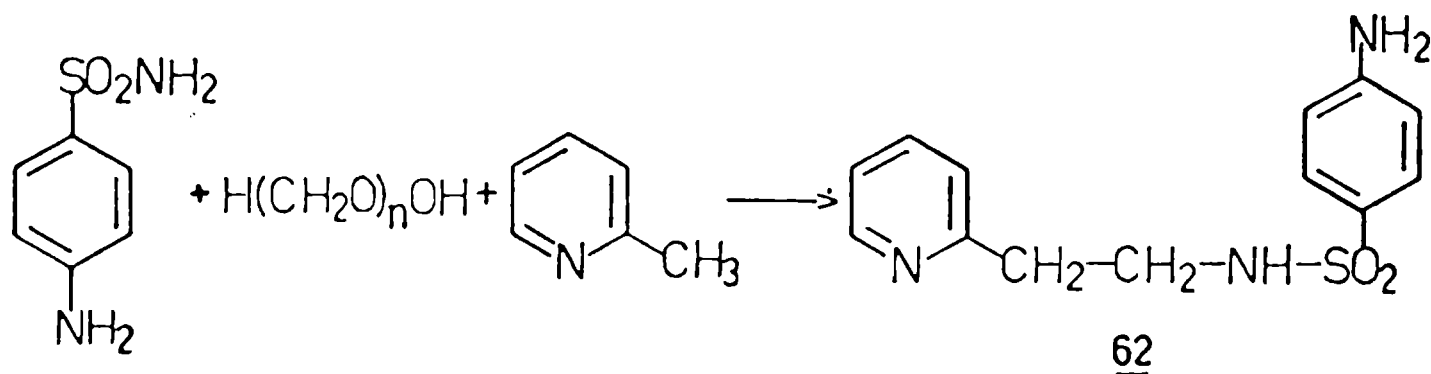
Son pocos los ejemplos que se encuentran en la literatura acerca de este tipo de reacciones.

A principios de siglo <sup>(38)</sup> se encontró que el cianuro de potasio fue sulfonilamidometilado usando bencensulfonamido-metansulfonato de sodio 60 obtenido por reacción entre bencensulfonamida y formaldehído-bisulfito de sodio.

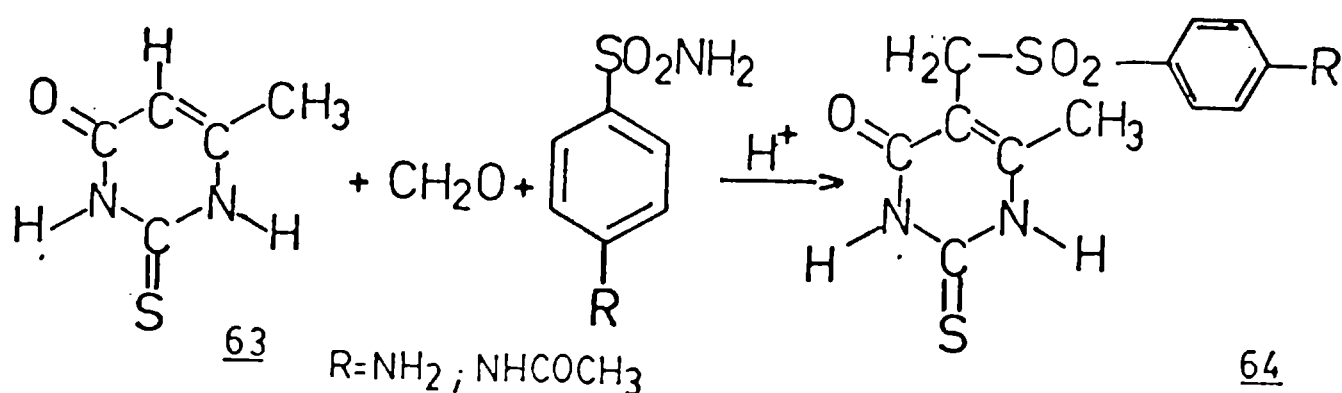


En una patente <sup>(39)</sup> se describe la obtención del mismo tipo de productos usando directamente arilsulfonamidas y formaldehído (o acetaldehído) y cianuro alcalino o bien por condensación de las sulfonamidas con cianhidrinas de aldehídos.

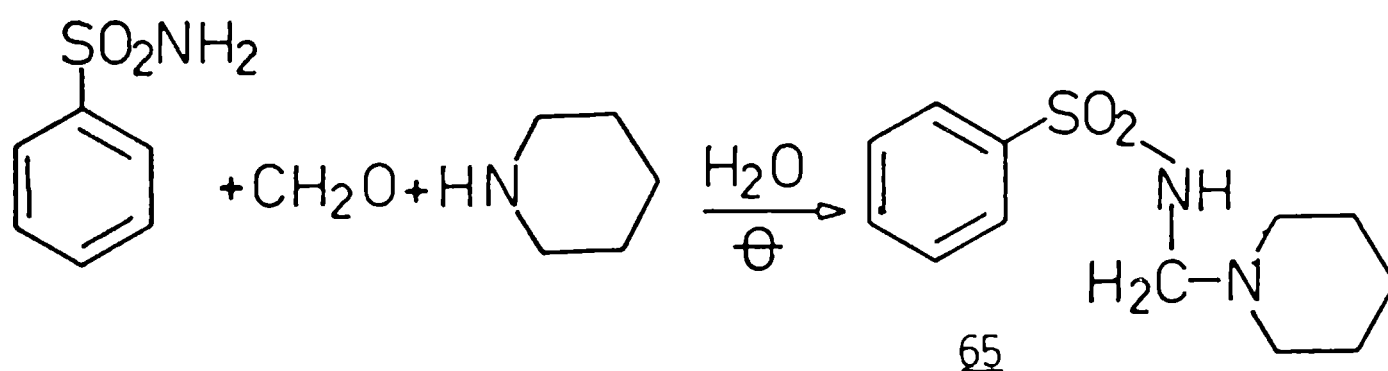
La reacción entre p-aminobencensulfonamida, 2-picolina (y análogamente otros alquilheterocíclicos) con paraformaldehído a 125-130°C condujo <sup>(40)</sup> al producto 62.



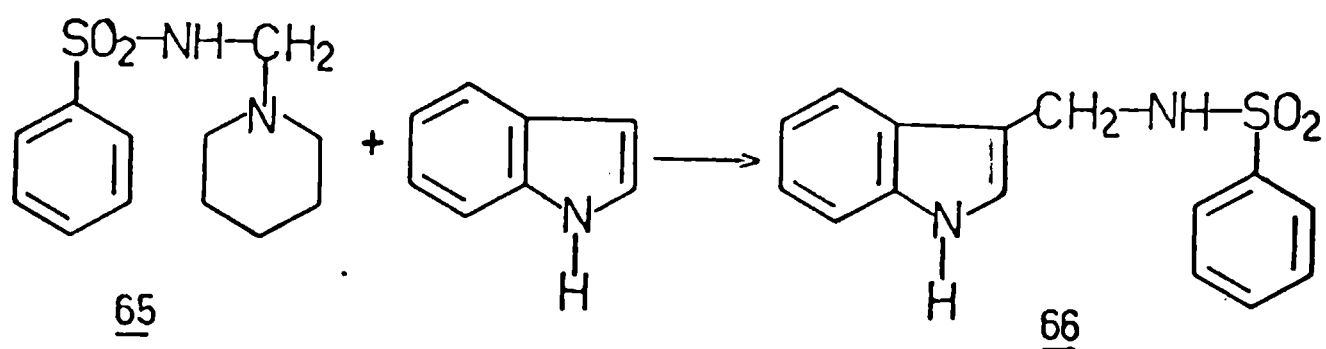
Esta sulfonilamidometilación fue aplicada <sup>(41)</sup> al 2-tio-4-metil-uracilo 63 usando formaldehído acuoso y operando en ácido acético a ebullición en presencia de gotas de HCl conc.; los respectivos derivados 64 fueron obtenidos con rendimiento casi cuantitativo.



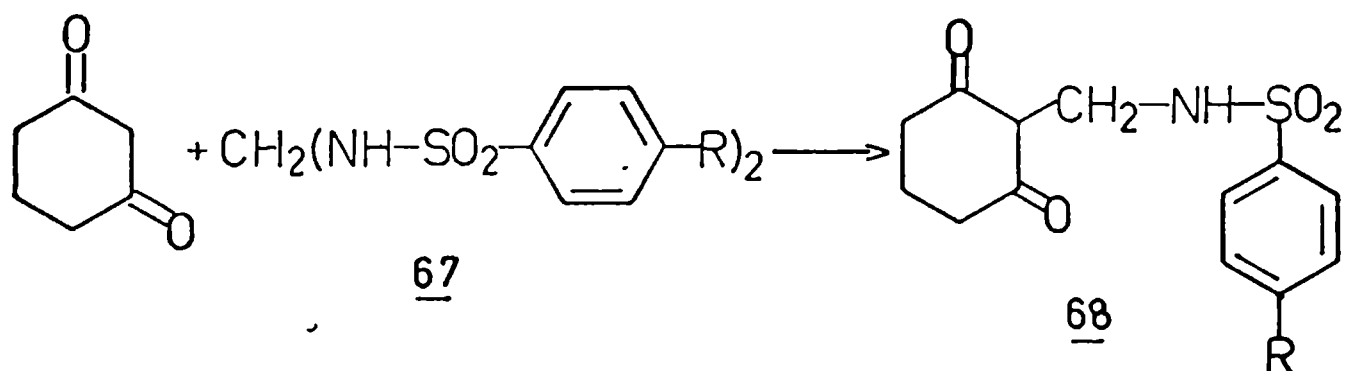
En otros casos el grupo sulfonilamidometil fue introducido sobre un átomo de nitrógeno. Así, bencensulfonamida, formaldehído y piperidina reaccionaron <sup>(42)</sup> por calentamiento de la suspensión en agua rindiendo N-piperidinometil-bencensulfonamida 65 (rto. 85%).



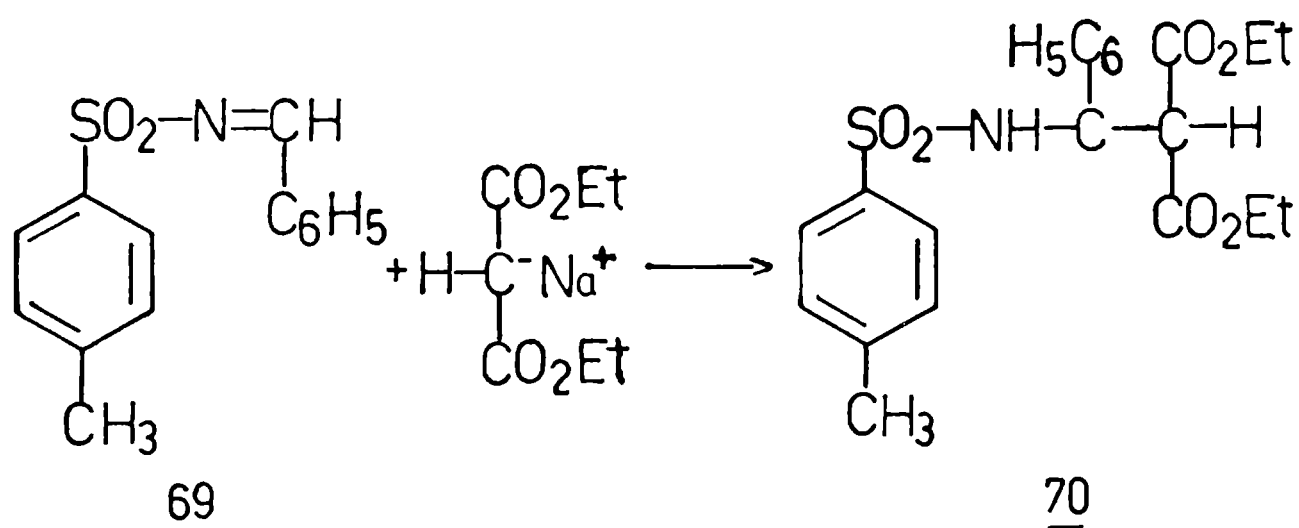
Análogas reacciones fueron descriptas empleando otras sulfonamidas (por ej. N-metil-p-tosilamida) y otras bases (morfolina y piperazina). El producto 65 actúa como agente de sulfonilamidometilación frente a otras sustancias como por ejemplo el indol. La reacción fue conducida en xilol a ebullición (9-10 hs) y en presencia de NaOH obteniéndose 22% de N-(indolil-3-metil)bencensulfonamida 66.



Hellmann y col. <sup>(8)</sup> lograron la sulfonilamidometilación de la ciclohexano-1,3-diona con N,N'-metilen-bis-bencensulfonamidas 67 en ácido sulfúrico conc. (48 h., temperatura ambiente). Se obtuvieron los derivados 68 con rendimientos cercanos al 20%.



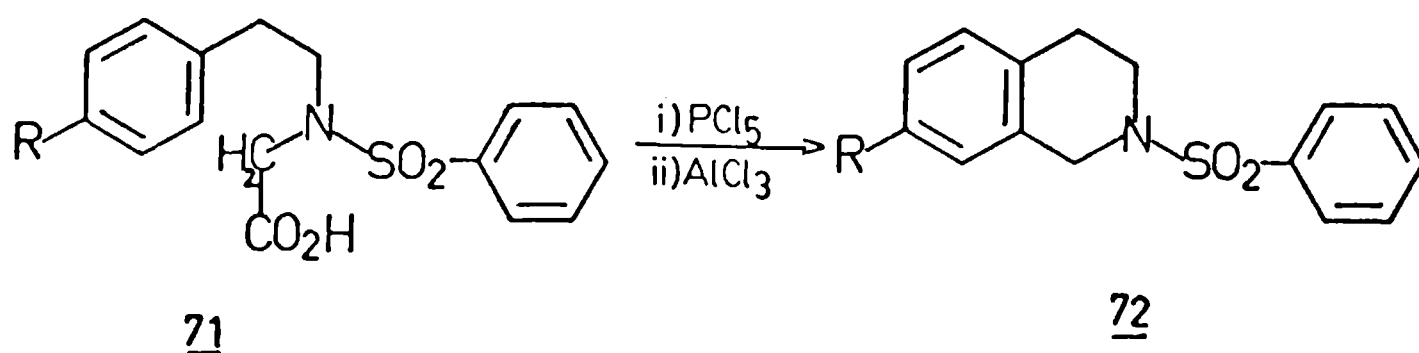
Otro ejemplo de sulfonilamidoalquilación <sup>(43)</sup> sobre carbono alifático lo constituye la reacción entre N-benciliden-p-toluensulfonamida 69 y la sal de sodio del éster malónico, rindiendo 72% de 70.



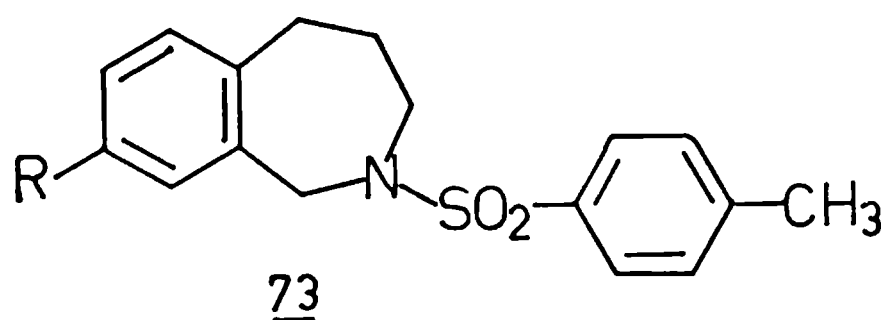
El mismo reactivo 69 fue usado para introducir con altos rendimientos el grupo sulfonilamidoalquilo sobre un átomo de S de tiofenol y de 2-mercapto-acetato de etilo.

#### b) Intramolecular

Si bien los ejemplos en la literatura son muy escasos, encontramos que este tipo de sulfonilamidometilación fue aplicado hace más de 50 años por von Braun y col. <sup>(44)</sup> en la síntesis de tetrahidroisoquinolinas y benzazepinas. Así, la N-( $\beta$ -fenetil)-N-fenilsulfonil-glicina 71 ( $\text{R} = \text{H}$ ) reaccionó en primer lugar con  $\text{PCl}_5$  en nitrobenceno para dar el cloruro del ácido que no fue aislado, sino que fue tratado seguidamente con  $\text{AlCl}_3$ ; se operó a temperatura ambiente y finalmente se calentó para completar el desprendimiento de los productos gaseosos,  $\text{HCl}$  y  $\text{CO}$ . De esta manera se obtuvo la N-fenilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina 72 ( $\text{R} = \text{H}$ ) con 80% de rendimiento.



La benzazepina 73 (R = H) fue preparada de igual manera (rto. 65%).



Siguiendo el mismo camino en un trabajo posterior <sup>(45)</sup> fue preparada la N-fenilsulfonil-7-metil-1,2,3,4,-tetrahidroisoquinolina 72 (R = CH<sub>3</sub>) y las benzazepinas 73 (R = CH<sub>3</sub>; i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>).

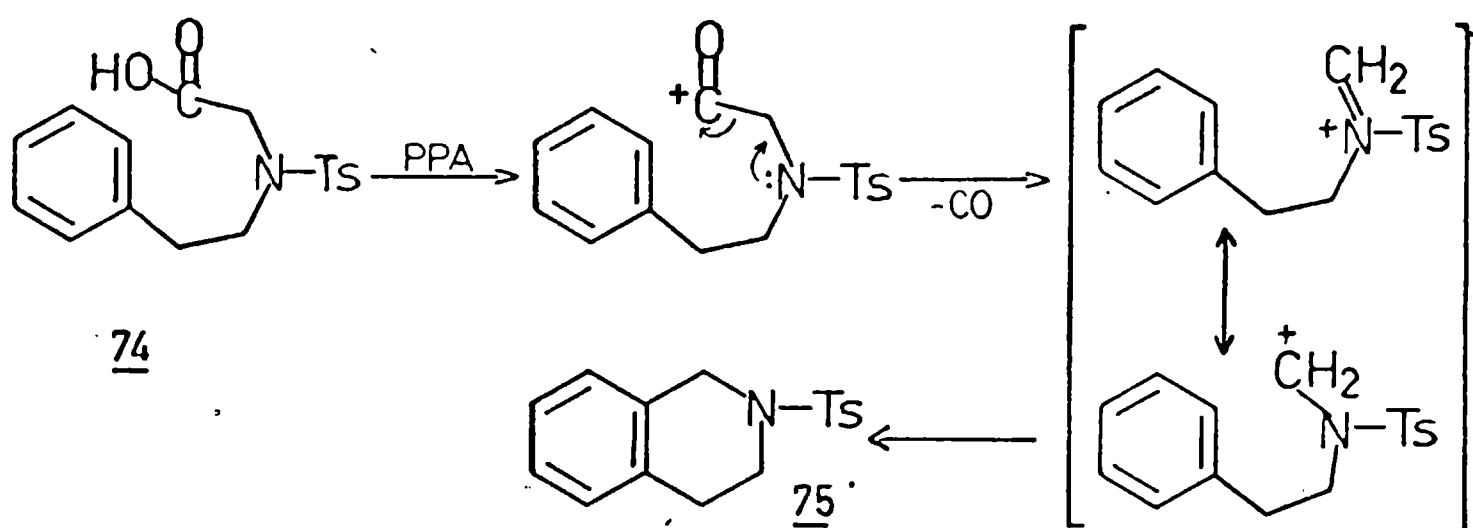
Una modificación de esta reacción <sup>(46)</sup> permitió mejorar los rendimientos de los productos 72 (R = H; rto. 100%) y 73 (R = H; rto. 80%) partiendo de las mismas glicinas sustituidas pero ciclando con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (que reemplaza a los tratamientos con PCl<sub>5</sub> y AlCl<sub>3</sub>) en benceno o xilol a ebullición durante 30 minutos.

La ciclización independientemente del método elegido se produce con liberación de CO. Los autores <sup>(45)</sup> suponen que en una primera etapa se pierde CO y a continuación ocurre la formación del anillo originándose el producto cíclico final y HCl.

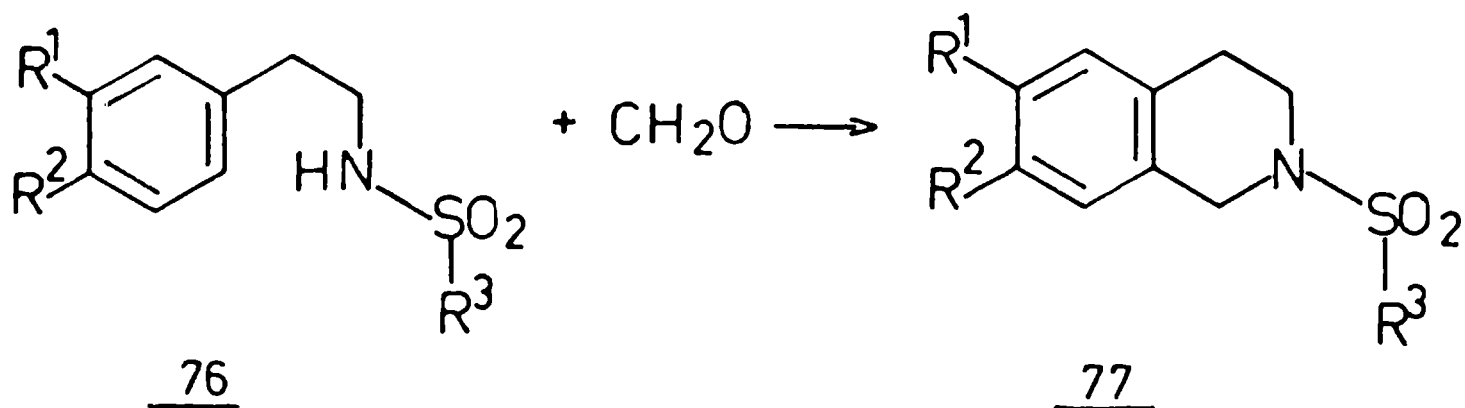
Mucho tiempo después, Proctor y Thomson <sup>(47)</sup> introdujeron el ácido polifosfórico como agente para estas ciclizaciones. Así,

prepararon la isoquinolina 75 (rto. 59%) calentando a 100°C durante 7,5 h la N-fenetil-N-(p-tolilsulfonil)glicina 74 en ácido polifosfórico (PPA).

Apoyándose en ejemplos de decarbonilación de cloruros de ácidos donde el C<sub>α</sub> es terciario ( $R'R''R'''C-CO^+ \rightarrow R'R''R'''C^+ + CO$ ) postularon que la reacción de sulfonamidometilación transcurría según la siguiente ecuación.



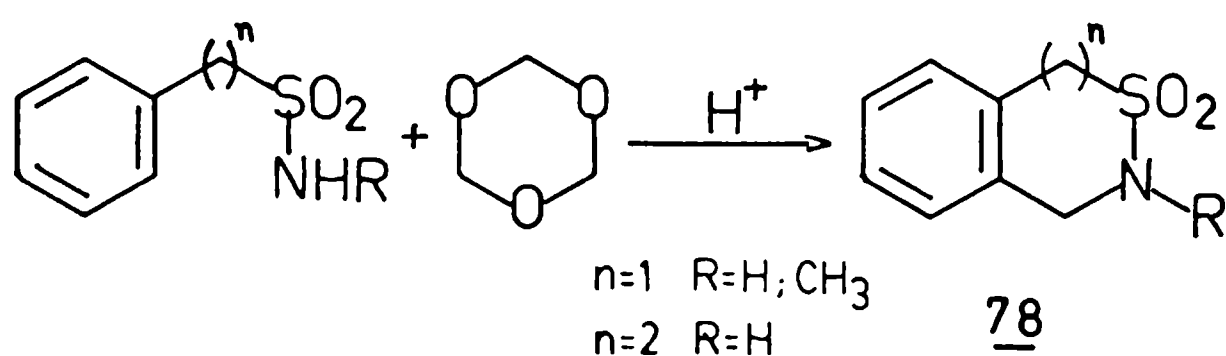
Recientemente <sup>(48)</sup> fueron logradas análogas ciclizaciones para formar una serie de N-sulfonil-tetrahydroisoquinolinas 77 a través de una sulfonilamidometilación más directa. Para ello se hicieron reaccionar en presencia de  $BF_3 \cdot Et_2O$ , N-sulfonil-fenetilaminas 76 en solución de solvente orgánico y formaldehído acuoso 37%; los productos se obtuvieron con buenos rendimientos.



Los autores no observaron diferencias en los resultados reemplazando el catalizador  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  por ácido sulfúrico concentrado, oxiclорuro de fósforo o ácido clorhídrico conc. También se ensayaron reacciones reemplazando el formaldehído por otros aldehídos alquílicos o arfílicos introduciendo algunas variantes en las condiciones de reacción.

En el caso de la ciclización de 76 ( $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ;  $\text{R}^3 = \text{p-CH}_3 \text{ C}_6\text{H}_4$ ) se obtuvieron dos productos, resultado de las dos posiciones posibles de ataque electrofílico al núcleo aromático; por un lado, la tetrahidroisoquinolina metoxi-sustituída en posición 6 y por otro en posición 8 (relación 12,5:1).

Una comunicación de este laboratorio <sup>(1)</sup> que como se indicó sirvió de base a este trabajo, describió una nueva reacción de  $\alpha$ -sulfonilamidometilación intramolecular mediante la cual el grupo  $\text{SO}_2$  se incorpora al nuevo ciclo que se forma. Por reacción a  $35^\circ\text{C}$  de sulfonamidas y formaldehído generado en el medio a partir de s-trioxano y en presencia de ácido metansulfónico-ácido acético o ácido metansulfónico-ácido trifluoroacético, se obtuvieron los heterociclos fusionados 78.

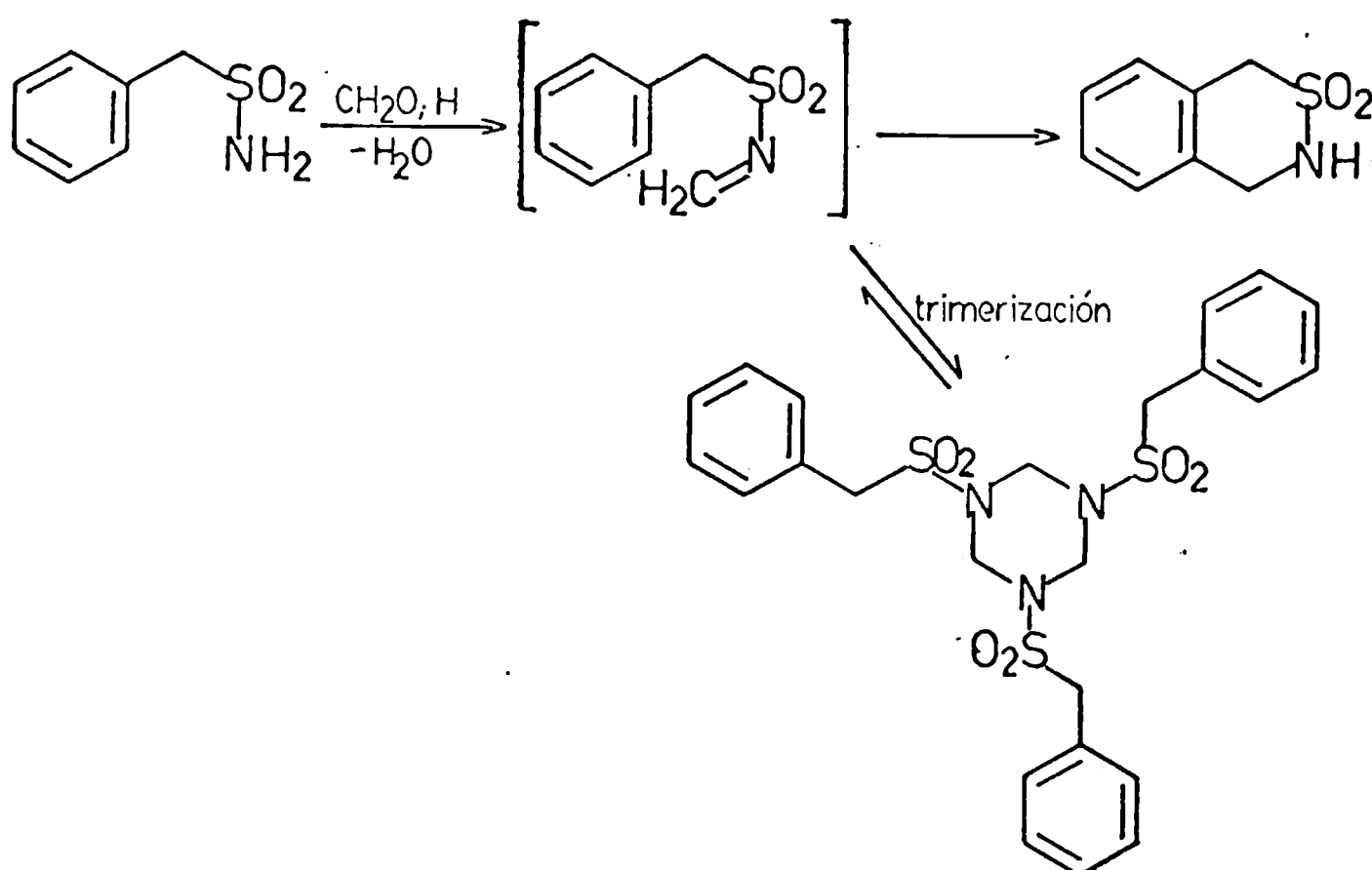


Con posteridad <sup>(49)</sup> algunas ciclizaciones fueron conducidas con éxito en un medio de reacción formado por ácido metansulfónico y anhídrido acético (o anhídrido metansulfónico) y como

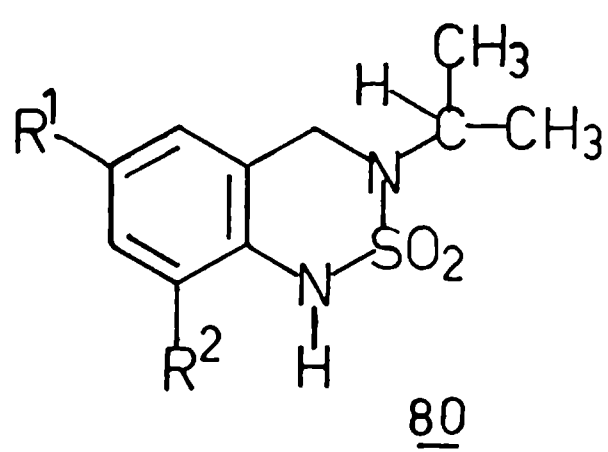
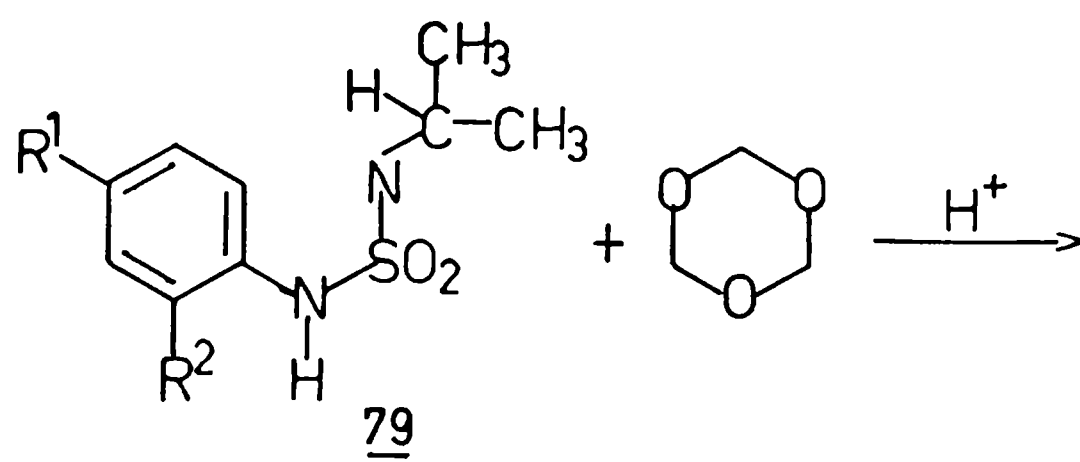


solvente 1,2-dicloroetano.

La reacción fue interpretada según se muestra en el esquema siguiente para la bencilsulfonamida.



Sobre la base de la publicación precedente, otro autor obtuvo (50) mediante sulfonilamidometilación una serie de 3,4-dihidro-1H-2,1,3-benzotiadiazinas-2,2-dióxido 80. Las ciclizaciones fueron llevadas a cabo partiendo de una solución enfriada a  $5^\circ\text{C}$  de N-aryl-N'-alquilsulfamidas 79 en una mezcla de ácido metansulfónico-diclorometano, sobre la cual se agregó s-trioxano disuelto en diclorometano, la temperatura se llevó luego a  $15^\circ\text{C}$  hasta completar la reacción.

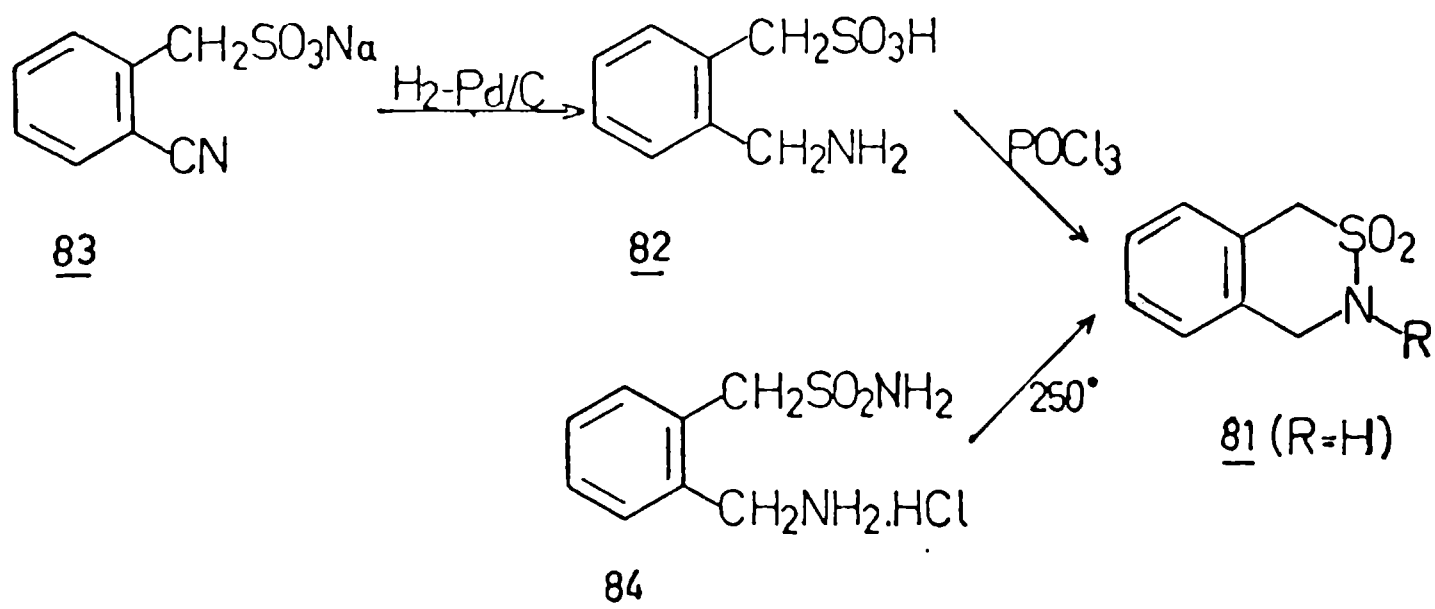


## 2,2-DIOXIDO-DIHIDRO-2,3-BENZOTIAZINAS DESCRIPTAS EN LA LITERATURA

En la literatura figuran descriptas unas pocas 2,2-dióxido-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazinas 81 (Tabla I). Estos compuestos fueron sintetizados por primera vez hace unos pocos años por Sianesi y otros <sup>(51)</sup>.

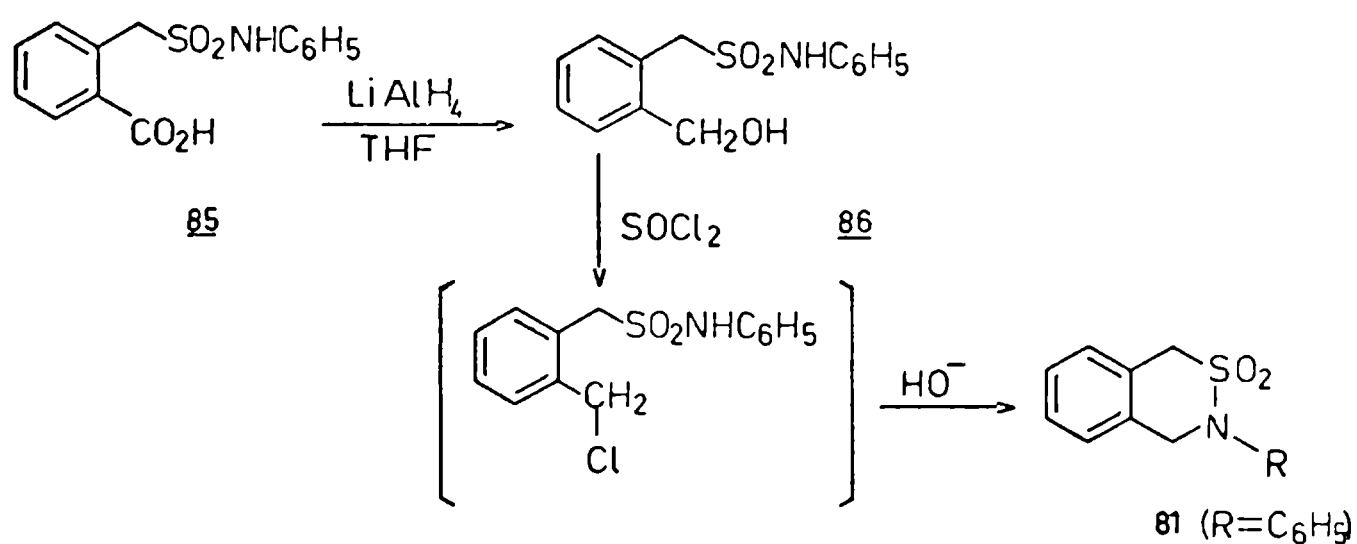
La benzotiazina 81 (R = H) fue preparada a partir del ácido o-aminometil-bencilsulfónico 82 obtenido a su vez por hidrogenación catalítica del o-ciano-bencilsulfonato de sodio 83. La ciclización se llevó a cabo calentando a ebullición una suspensión de 82 en exceso de oxicloruro de fósforo hasta obtener una solución límpida, lo que demandó aproximadamente 1,5 horas. El residuo resultante de la evaporación del POCl<sub>3</sub> se trató con una mezcla de hielo y solución acuosa de hidróxido de sodio; finalmente acidificando la solución alcalina precipitó el compuesto 81 (R = H), rto. 45%, que por cristalización de agua dio p.f. 142°C. Fue caracterizado además por IR, NMR y análisis elemental.

En el mismo trabajo <sup>(51)</sup>, 81 (R = H) fue obtenido por calentamiento a 250°C durante 10 minutos del clorhidrato de o-aminometil-bencilsulfonamida 84. El rendimiento en este caso fue sólo 9%.



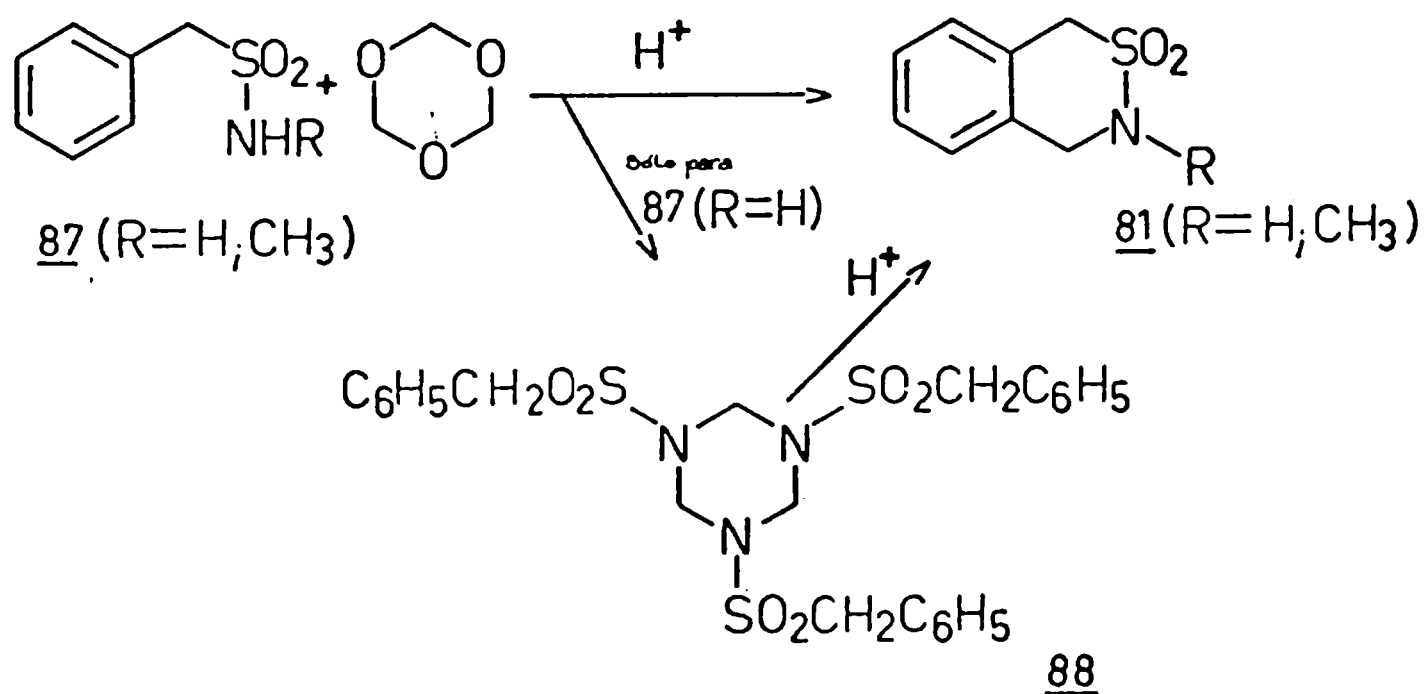
Mediante la alquilación de 81 ( $R = H$ ) con ioduro de etilo ( $Na/EtOH$  absoluto) fue preparado el N-etil derivado 81 ( $R = C_2H_5$ ), p.f.  $69-70^\circ C$ , rto. 66%.

La reducción de N-fenil-o-carboxi-bencilsulfonamida 85 con  $LiAlH_4$  en tetrahidrofurano (THF) condujo a la N-fenil-o-hidroxi-metil-bencilsulfonamida 86, rto. 66%. Este producto fue transformado en el respectivo cloruro, el cual no fue aislado sino que sirvió como sustrato para la preparación de 81 ( $R = C_6H_5$ ). Para ello 86 se calentó 30 minutos a reflujo con cloruro de tionilo y se evaporó a sequedad; el residuo se calentó con NaOH en alcohol-agua y por enfriamiento se separó 81 ( $R = C_6H_5$ ) que se cristalizó de alcohol, p.f.  $132-134^\circ C$ , rto. 60%.



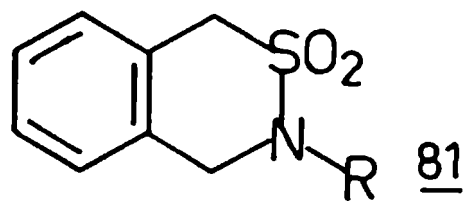
En la comunicación de este laboratorio <sup>(1)</sup> mencionada antes, se describe la preparación de las benzotiazinas 81 ( $R = H$  y  $R = CH_3$ ) por ciclización de bencilsulfonamidas 87 ( $R = H$  y  $R = CH_3$ ) con s-trioxano como fuente de formaldehído. La reacción se condujo en medio ácido constituido por ácido metansulfónico y ácido acético

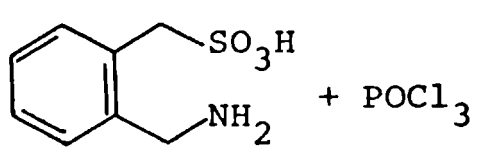
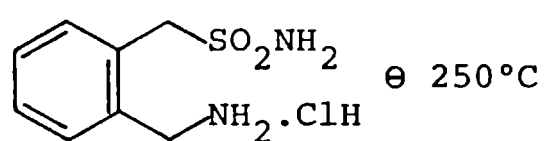
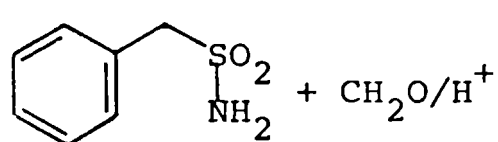
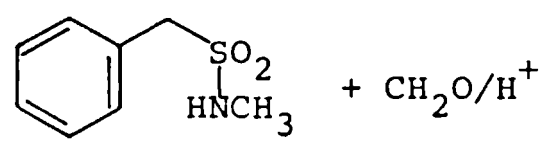
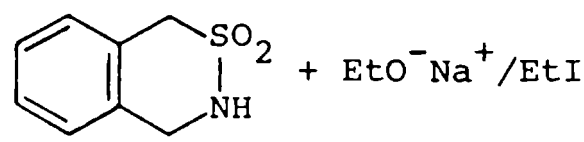
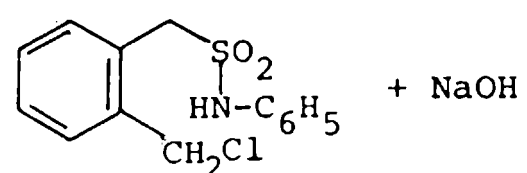
(4:1). Así, cuando la sulfonamida 87 ( $R = H$ ) se agitó un par de minutos a  $35^{\circ}C$  en este medio con s-trioxano se obtuvo el producto cinético 88, rto. 54%; el cual había sido descrito anteriormente (52). Prolongando el tiempo de reacción a 3 horas se obtuvo 81 ( $R = H$ ), rto. 67%. Esta benzotiazina fue obtenida también por calentamiento de 88 a  $35^{\circ}C$  en el mismo medio ácido (rto. 74%).



Análogamente, pero usando un medio ácido más fuerte constituido por ácido metansulfónico y ácido trifluoroacético (3:1) y calentando 30 minutos a  $35^{\circ}C$ , se obtuvo 81 ( $R = H$ ) con 66% de rendimiento. Siguiendo este último procedimiento, la ciclización de 87 ( $R = CH_3$ ), rindió 78% de la nueva N-metil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido 81 ( $R = CH_3$ ), p.f.  $74-75^{\circ}C$ .

Tabla I: 2,2-dióxido-dihidro-2,3-benzotiazinas de la literatura



R	Método de obtención	Rto %	p.f. (°C) (Solvente de cristalización)	Referencia
H	 + POCl <sub>3</sub>	45	142 (agua)	51
H	 @ 250°C	9	142 (agua)	51
H	 + CH <sub>2</sub> O/H <sup>+</sup>	66;67	142 - 143 (acetato de etilo)	1
H	<u>88</u> + H <sup>+</sup>	74	142 - 143 (acetato de etilo)	1
CH <sub>3</sub>	 + CH <sub>2</sub> O/H <sup>+</sup>	78	74 - 75 (éter isopropílico)	1
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	 + EtO <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> /EtI	66	69 - 70 (benceno-éter de petróleo)	51
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	 + NaOH	60	132 - 134 (etanol)	51

## EJEMPLOS DEMOSTRATIVOS DEL INTERES DEL EMPLEO DE ACIDO FUERTE COMO MEDIO DE REACCION EN SINTESIS ORGANICA

Hasta hace relativamente pocos años era usual considerar como ácidos fuertes a aquéllos que se encuentran totalmente ionizados en solución acuosa diluída ( $K_a$  muy grande) como por ejemplo  $H_2SO_4$ ,  $HCl$ ,  $HNO_3$  y  $HClO_4$ . En la Tabla II se comparan las constantes de disociación ácida ( $K_a$ ) y  $pK_a$  de varios ácidos (53 a-c).

La comparación entre los ácidos fuertes no puede hacerse en medio acuoso ya que todos tienen valores muy grandes de  $K_a$ . Se ha recurrido por lo tanto a mediciones en ácido acético que, actuando como base mucho más débil que el agua, origina una menor ionización del ácido.

Diversos autores han usado la determinación de la constante de disociación de ácidos fuertes por medidas de conductivilidad de soluciones diluídas en ácido acético. Estas condiciones fueron usadas en un método de aproximación relativamente reciente (54) para medir una serie de ácidos. Según los valores que se indican en la Tabla III el  $F_3CSO_3H$  resulta ser el ácido monoprótico más fuerte. Para otros autores (55) sin embargo, en lugar del  $F_3CSO_3H$ , el ácido más fuerte sería el  $FSO_3H$ .

La escala de acidez que se ha usado en las tablas II y III ( $K_a$  o  $pK_a$ ) se basa en la concentración de  $H^+$  unido al solvente ( $H_3O^+$  o  $CH_3CO_2^+H_2$ ). A fin de tener una escala aplicable a mayor diversidad de medios como por ejemplo ácidos concentrados, se han introducido otras funciones de acidez; así Hammett (56) propuso  $h_0$  ( $\delta H_0 = -\log h_0$ ) que representa la capacidad de un medio para donar protones independientemente que provengan de una especie iónica o no. En soluciones diluídas  $h_0$  se aproxima a  $[H^+]$  o en otros términos  $H_0$  se hace casi igual a pH.

Tabla II: Acidos en solución acuosa diluída (53 a-c)

Acido	$K_a$	$pK_a$
$CH_3COOH$	$1,76 \times 10^{-5}$	4,75
$C_6H_5COOH$	$6,46 \times 10^{-5}$	4,19
HF	$7,0 \times 10^{-4}$	3,15
$CH_3C_6H_4SO_3H$	$6,92 \times 10^{-3}$	2,16
$H_3PO_4$	$7,52 \times 10^{-3}$	2,12
$Cl_3CCOOH$	$1,26 \times 10^{-1}$	0,90
$F_3CCOOH$	$5,0 \times 10^{-1}$	0,30
$CH_3SO_3H$	muy grande	< 0
$H_2SO_4$	muy grande	< 0
$FSO_3H$	muy grande	< 0
$F_3CSO_3H$	muy grande	< 0
$HNO_3$	muy grande	< 0
HCl	muy grande	< 0
HBr	muy grande	< 0
HI	muy grande	< 0
$HClO_4$	muy grande	< 0



Tabla III: Acidos en solución diluída medidos en ácido acético anhidro.

Acido	$K_a$	$pK_a$	Referencia
HNO <sub>3</sub>	$7,94 \times 10^{-11}$	10,1	(54)
HNO <sub>3</sub>	$2,95 \times 10^{-8}$	7,5	(57)
HCl	$3,98 \times 10^{-9}$	8,4	(54)
CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	$5,02 \times 10^{-7}$	6,3	(57)
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	$1,0 \times 10^{-7}$	7,0	(54)
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	$8,85 \times 10^{-7}$	6,05	(57)
FSO <sub>3</sub> H	$7,94 \times 10^{-7}$	6,1	(54)
HI	$1,58 \times 10^{-6}$	5,8	(54)
HBr	$2,51 \times 10^{-6}$	5,6	(54)
HBr	$4,84 \times 10^{-6}$	5,32	(57)
HClO <sub>4</sub> (estimado)	$1,35 \times 10^{-5}$	4,87	(54)
HClO <sub>4</sub>	$1,17 \times 10^{-5}$	4,93	(57)
F <sub>3</sub> CSO <sub>3</sub> H	$2,0 \times 10^{-5}$	4,7	(54)
F <sub>3</sub> CSO <sub>3</sub> H	$1,26 \times 10^{-5}$	4,9	(57)

Un método de medición <sup>(58)</sup> de  $H_0$  hace uso de la siguiente ecuación:

$$H_0 = pK_{BH^+} - \log \frac{[BH^+]}{[B]}$$

donde B y  $BH^+$  son las formas no protonadas y protonada respectivamente de una base que se usa como indicador (anilinas, nitrocompuestos aromáticos, etc.); la relación  $[BH^+]/[B]$  generalmente se mide espectroscópicamente.

En la Tabla IV se dan los valores de  $H_0$  para un conjunto de medios en orden creciente de acidez (decreciente de  $H_0$ ). El uso de distintas bases en las mediciones ha dado valores algo diferentes de  $H_0$ ; otras discrepancias provienen de mediciones de distintos autores y del uso de diferentes métodos <sup>(55, 59)</sup>. Por lo tanto, los valores de  $H_0$  no pueden tomarse como absolutos, sino como una medida semicuantitativa de la acidez.

De ahí que en algunos casos es difícil decidir cuál de dos sistemas es más fuerte cuando los valores de  $H_0$  de la literatura no son muy distantes, especialmente en la región de más alta acidez.

Como se ve en la Tabla IV hay medios que superan en acidez al  $H_2SO_4$  100% ( $H_0 \approx -12$ ), los que se han designado "superácidos" o "hiperácidos"; sobre éstos han sido publicados algunos trabajos de recopilación <sup>(58, 60, 61)</sup>.

A continuación se hará referencia a reacciones preparativas que han sido llevadas a cabo en medios ácidos al menos relativamente fuertes, que son los mismos o relacionados a los usados en el presente trabajo. El propósito de esta reseña bibliográfica no es abarcar todos los casos de la literatura, por lo que sólo se han incluido ejemplos que puedan ser ilustrativos del interés de estos medios ácidos de reacción. En general se han elegido

Tabla IV: Función de  $H_0$  de Hammett de medios ácidos

Medio	- $H_0$	Referencia
$F_3CCOOH$	3,2	(62)
$H_2SO_4$ acuoso al 50%	3,3	(58)
$H_3PO_4$ acuoso al 85%	3,48	(63)
$HCl$ acuoso al 36%	4,11	(63)
$H_2SO_4$ acuoso al 96%	9,98	(58)
$HF$	11,2 - 11,7	(55)
$H_2SO_4$ 100%	11,93	(58)
$F_3CSO_3H$	13,0	(55)
$H_2SO_4$ + 20 moles % $SO_3$	13,41	(58)
$ClSO_3H$	13,80	(58)
$H_2SO_4$ + 70 moles % $SO_3$	14,92	(58)
$FSO_3H$	14,5 - 15	(55)
$FSO_3H$	15,07	(58, 64)
$FSO_3H$ + 2 moles % $SbF_5$	18,10	(58)
$FSO_3H$ + 20 moles % $SbF_5$	18,65	(58)
$FSO_3H$ + 7 moles % $SbF_5 \cdot SO_3$	19,35	(64)
$F_3SO_3H - SbF_5$ (1:1 molar)	~ 19,5	(64)

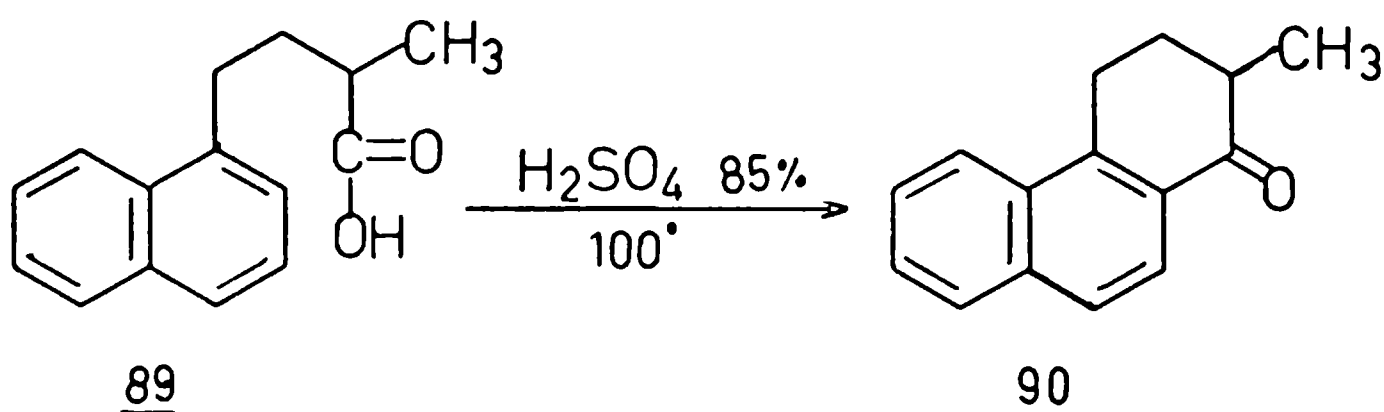
reacciones que han sido aplicadas al menos en varios casos particulares y en las que el ácido actúa como solvente y catalizador y no en carácter de reactivo, como ocurre por ejemplo en la sulfonación aromática en medio sulfúrico (65).

### Reacciones en ácido sulfúrico

Este medio ha sido extensamente usado desde mucho tiempo atrás y en la literatura se encuentra una gran cantidad de trabajos en los que ha sido empleado. Su principal ventaja es la de ser económico y muy fácilmente accesible y no sólo se lo ha usado concentrado sino en mezclas con agua o bien con  $\text{SO}_3$  para aumentar su acidez. Por otro lado, su empleo presenta algunas desventajas como su alta viscosidad, la cual es un inconveniente en reacciones que necesitan agitación o cuando es menester filtrar para separar un sólido. A ello se agrega su poder oxidante que puede originar significativa descomposición de reactivos y/o productos.

a) Se han descripto (66) síntesis de acetonas cíclicas mediante ciclización intramolecular de ácidos aralquil carboxílicos usando  $\text{H}_2\text{SO}_4$  como medio de reacción; el método es más eficiente para ácidos  $\gamma$ -arilbutíricos.

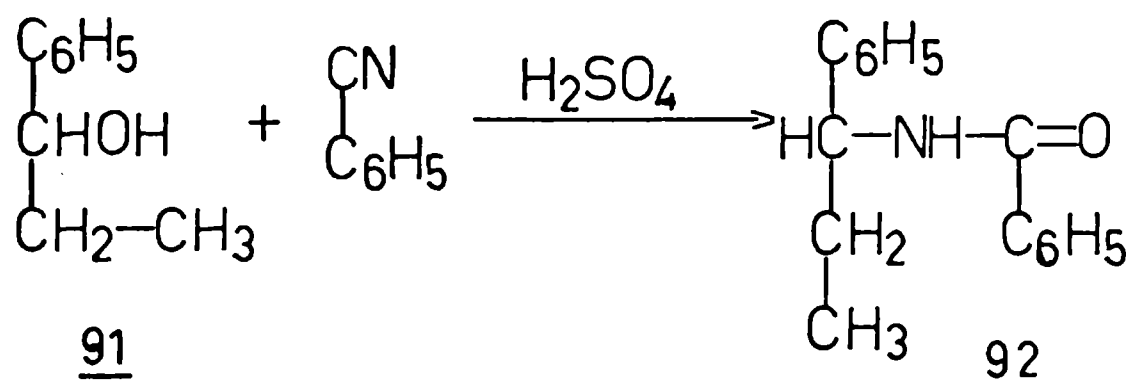
Ejemplo (67)



El ácido  $\gamma$ -(1-naftil)- $\alpha$ -metil-butírico 89 bien pulverizado se agregó con agitación sobre  $\text{H}_2\text{SO}_4$  85%, calentando luego 1 hora a  $100^\circ\text{C}$ . La solución se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con agua y solución diluida de amoníaco y se secó sobre  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Finalmente se eliminó el solvente y destiló el residuo a presión reducida. El destilado se cristalizó de éter etílico-éter de petróleo, rindiendo 70% del 1-ceto-2-metil-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno 90 de punto de fusión  $75-76^\circ\text{C}$ .

b) Reacción de Ritter <sup>(68)</sup>. Consiste en la formación de amidas por reacción entre un nitrilo y un carbocatión que se genera a partir de un etileno o un alcohol en medio ácido fuerte.

Ejemplo <sup>(69)</sup>

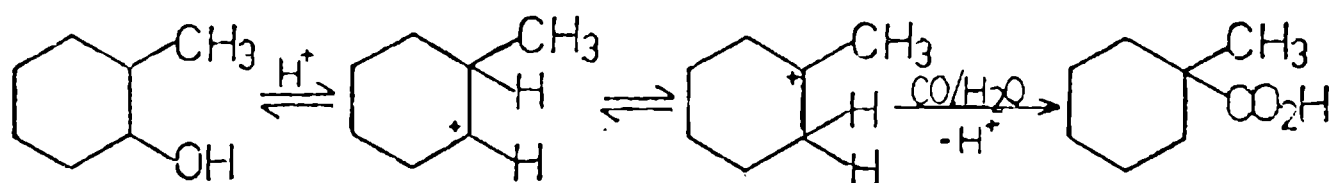


Se mezclaron 0,1 mol de 1-fenilpropan-1-ol (91) y 0,1 mol de benzonitrilo; sobre la solución obtenida se agregaron lentamente con agitación 10 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado manteniendo la temperatura a  $60-70^\circ\text{C}$ . Luego se agitó 1 hora a  $50^\circ\text{C}$  y la mezcla se vertió sobre hielo, y se alcalinizó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso al 10%. El producto sólido que se separó fue cristalizado de alcohol rindiendo 90% de N-(1-fenilpropil)benzamida 92, p.f.  $115^\circ\text{C}$ .

c) Reacción de Koch-Haaf <sup>(70)</sup>. Permite sintetizar ácidos carboxílicos empleando CO (como tal o formado en el medio a partir de  $\text{HCO}_2\text{H}$ ) y

alcoholes, sus ésteres o alquenos. Como en la reacción anterior, estos sustratos originan en el medio ácido fuerte los carbocationes intermedios.

Ejemplo (71)



En la referencia indicada (71) se describe con detalle la forma en que se condujo la reacción, figurando además datos de numerosos alcoholes sobre los que se ha practicado la misma.

- d) En la primera sección de esta Introducción Bibliográfica se ha hecho referencia a algunas reacciones de  $\alpha$ -amidoalquilación que se conducen en medio de  $H_2SO_4$ .
- e) Es bien conocido el empleo de  $H_2SO_4$  en varias reacciones clásicas tales como nitración, deshidratación de alcoholes, etc.

#### Reacciones en ácido metansulfónico

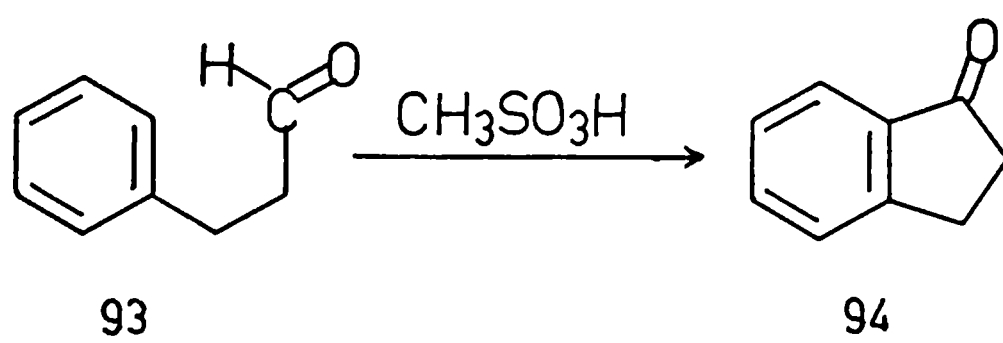
En su uso como medio de reacción este ácido presenta ciertas ventajas sobre el  $H_2SO_4$  entre las cuales cabe señalar que no produce reacciones secundarias de oxidación o sulfonación, si bien como se ve en la Tabla III su acidez es algo menor según mediciones de un mismo autor.

El  $CH_3SO_3H$  fue utilizado (72) exitosamente como medio de

reacción para ciclización intramolecular de ácidos 3-arilpropanoicos y 4-arilbutanoicos, obteniéndose buenos rendimientos de los productos 1-indanonas y 1-tetralonas respectivamente. Esta misma ciclización fue vista antes como una de las reacciones en  $H_2SO_4$ .

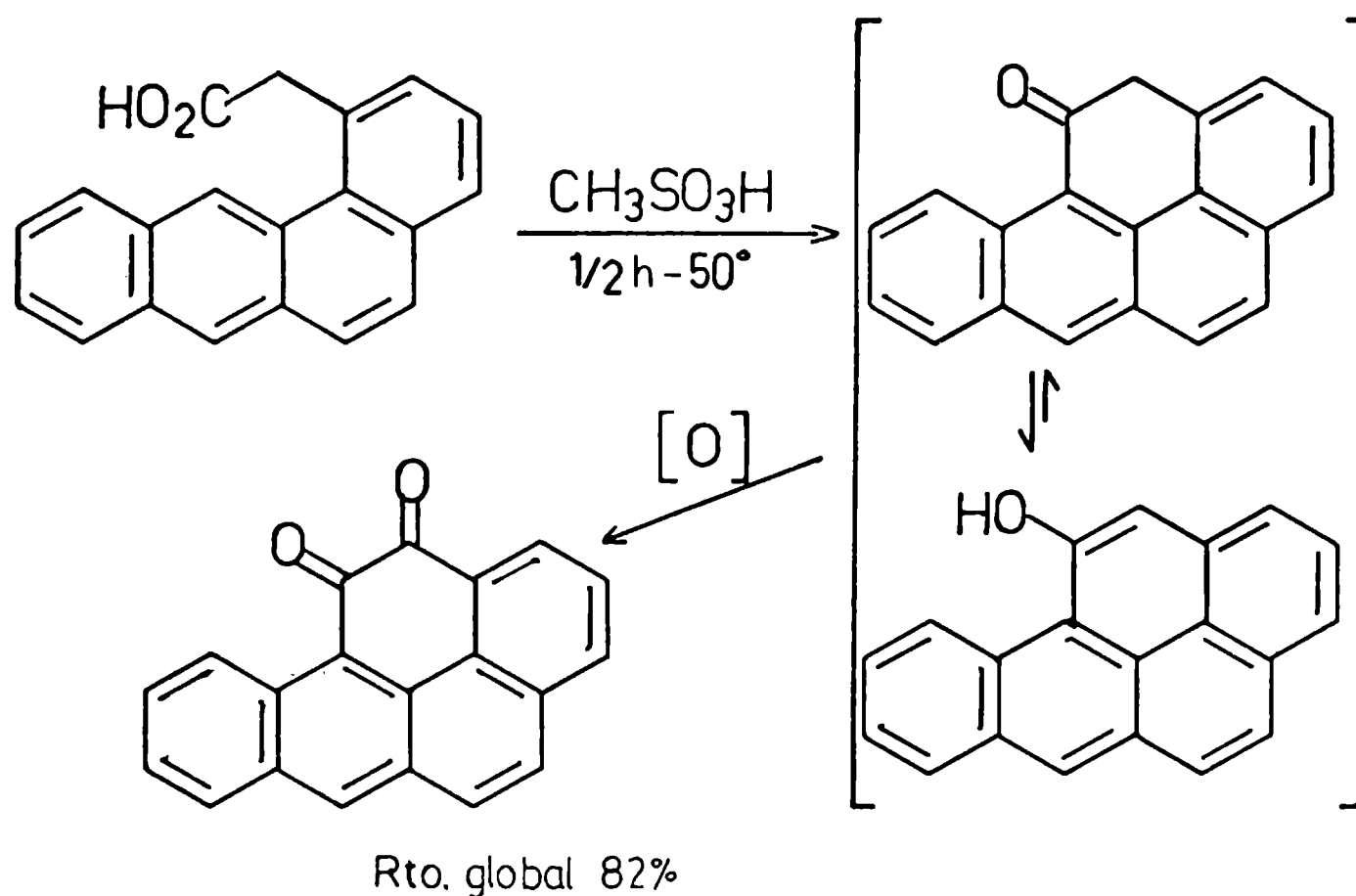
Las ciclizaciones en  $CH_3SO_3H$  de ácidos 3-arilpropanoicos se efectúan calentando de 1,5 a 3 horas a 100-115°C, en tanto que para los ácidos 4-arilbutanoicos es suficiente, salvo excepciones, 1 hora a 90-95°C.

Ejemplo (72)



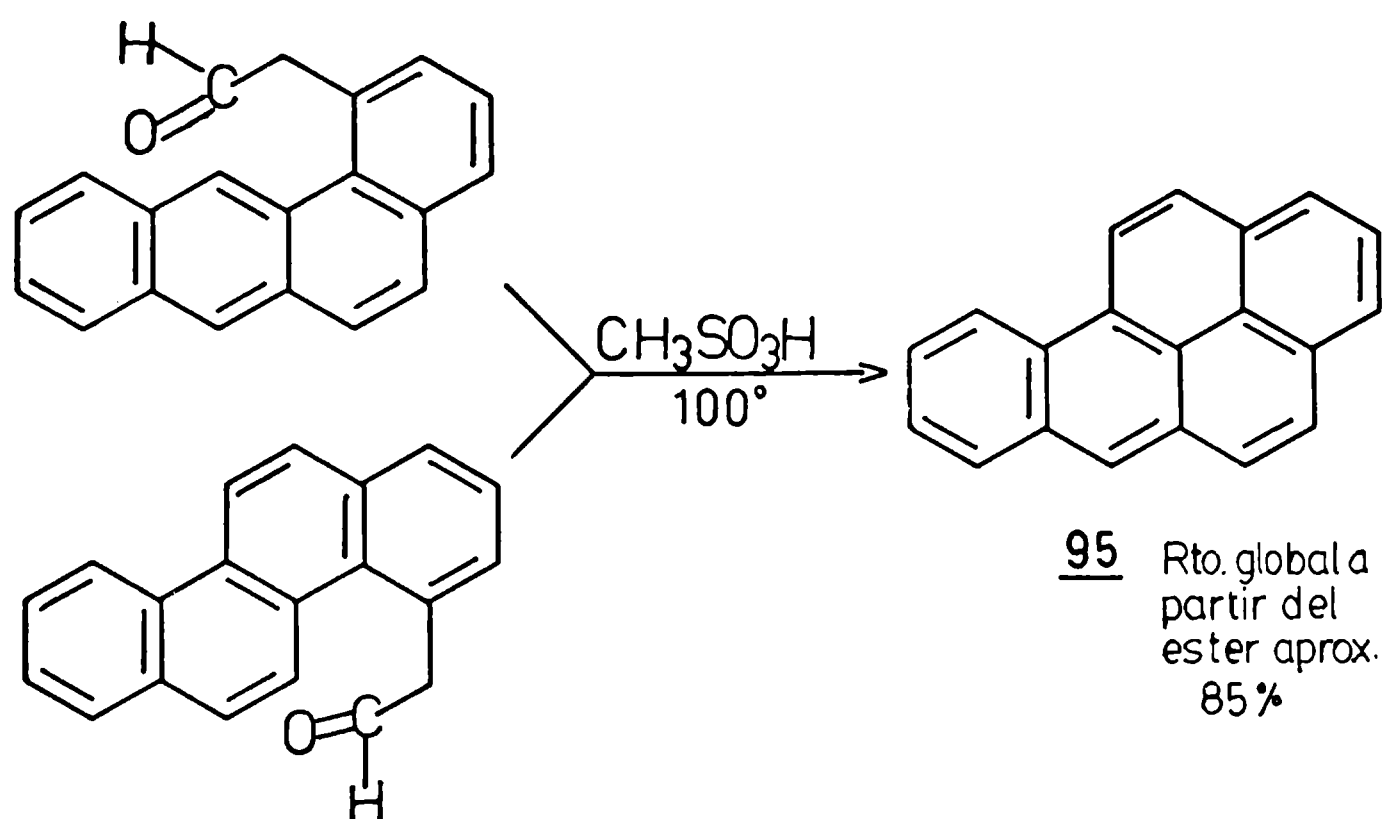
Trabajando bajo  $N_2$  y agitando magnéticamente, 5 g de ácido 3-fenilpropanoico se agregaron sobre 40 ml de  $CH_3SO_3H$  a 110°C. La agitación se continuó a esta temperatura durante 3 horas. Finalmente la mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua. Se extrajo dos veces con éter etílico, lavando la fase orgánica con solución saturada de  $NaHCO_3$  y luego con agua. Se secó sobre  $MgSO_4$  y por evaporación del éter se obtuvo la 1-indanona 94 cruda que destilada a presión reducida (0,4 Torr/70°C) rindió 80-85% de un producto de alta pureza.

Se ha descripto (73) también una ciclización análoga de dos ácidos arilacéticos que conduce al fenol correspondiente, el cual sin ser aislado es oxidado a la quinona:

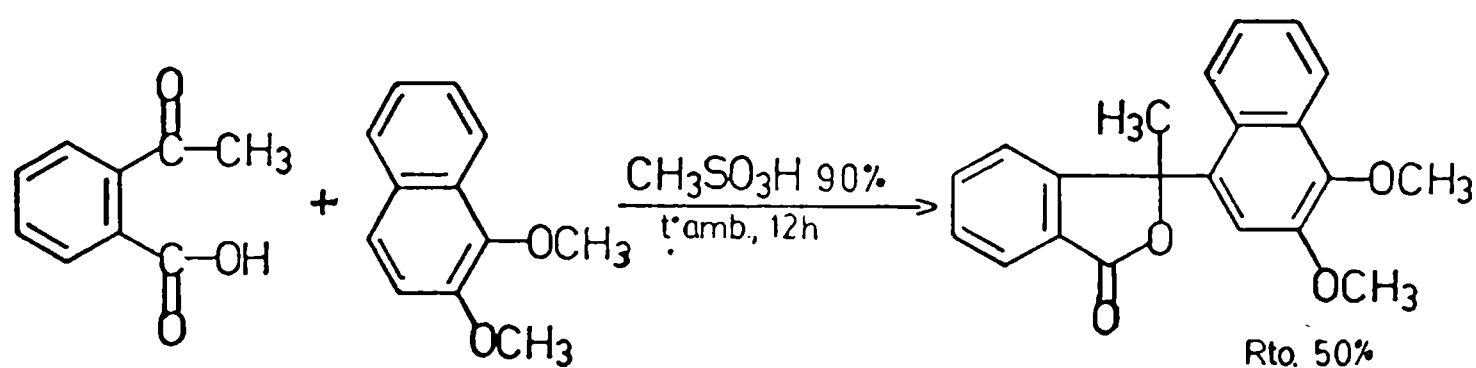


En el mismo trabajo fue obtenido el benzo[a]pireno 95 por ciclización en  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$  de los arilacetaldehídos correspondientes a los ácidos arilacéticos anteriores. Estos aldehídos eran productos crudos obtenidos por reducción de los respectivos ésteres mediante hidruro de di-isobutilaluminio.





Hay pocos ejemplos en la literatura de condensaciones intermoleculares en  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ . En el ejemplo siguiente <sup>(74)</sup> este ácido ha resultado superior al  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .



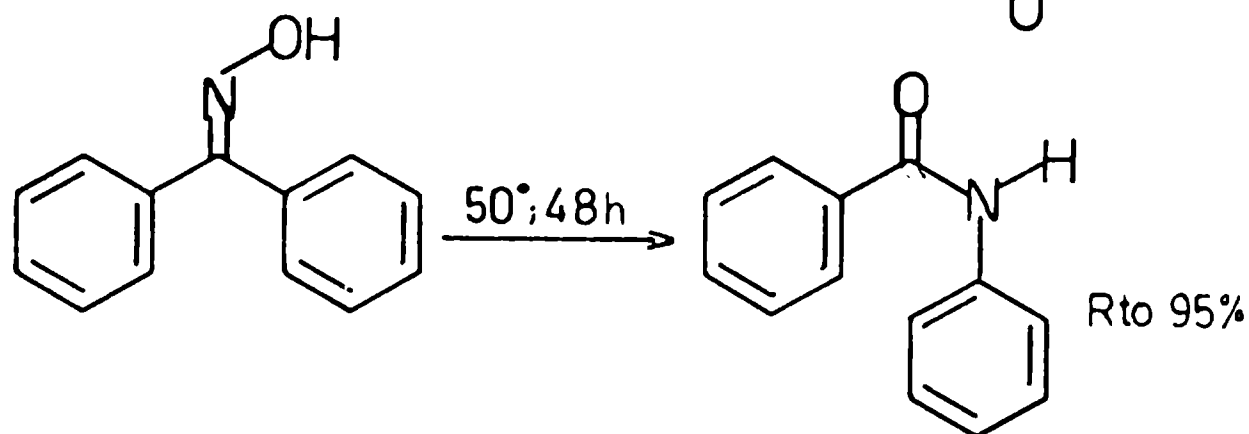
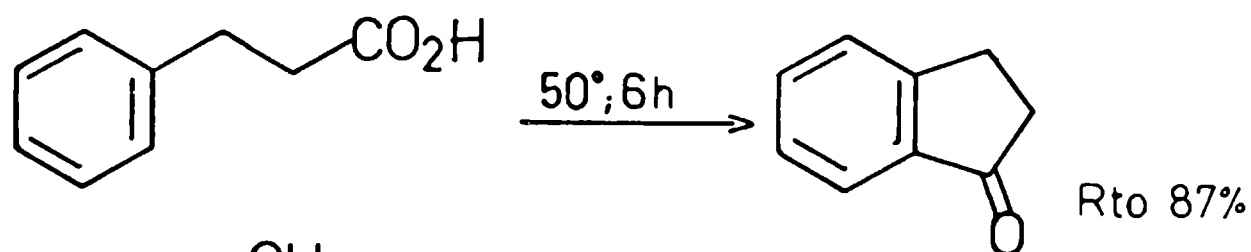
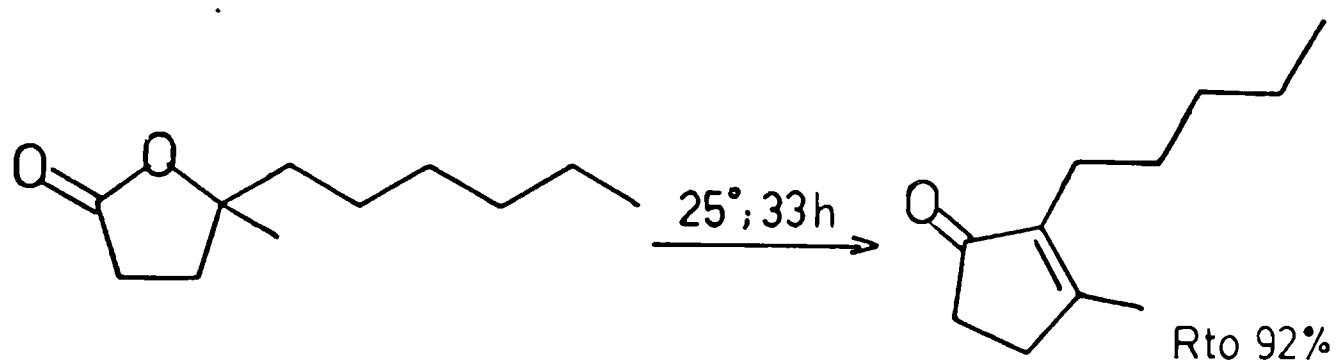
El uso de ácido metansulfónico en la acilación <sup>(72)</sup> con ácido acético de m-xileno y naftaleno dio resultados poco promisorios; con el primer hidrocarburo el producto acetilado se obtuvo con bajo rendimiento (30%), mientras que con naftaleno no se formó ningún

producto acetilado.

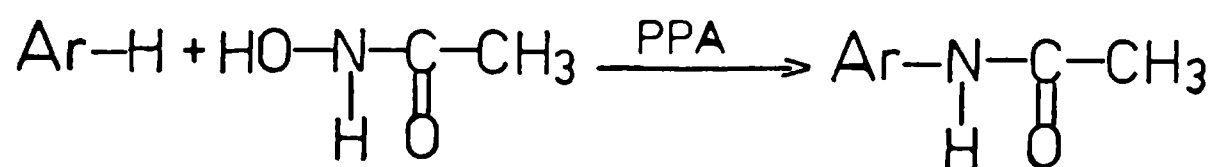
Sobre el empleo del  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$  en  $\alpha$ -amidometilación, ver la primera parte de esta Introducción Bibliográfica.

El  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$  en mezcla con  $\text{P}_2\text{O}_5$  (10:1) ha sido usado en algunas reacciones que generalmente son llevadas a cabo en ácido polifosfórico (PPA) <sup>(75)</sup>, tendiendo a subsanar alguno de los inconvenientes que presenta este último (ver reacciones en PPA). La mezcla de  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}-\text{P}_2\text{O}_5$  se agita sin dificultad, presenta un mayor poder disolvente y el aislamiento de los productos es más fácil ya que el anhídrido metansulfónico (y eventualmente otros) que se forma se hidroliza rápidamente a temperatura ambiente.

Ejemplos de esas reacciones son la preparación de ciclopentanonas y la trasposición de oximas según Beckmann que se ilustran a continuación.



Es de notar que esta mezcla tiene una eficiencia mayor que el ácido metansulfónico mezclado con su anhídrido y mucho mayor que el  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$  solo. Por otro lado <sup>(76)</sup>, se ha observado que la siguiente amidometilación intermolecular es negativa con  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}-\text{P}_2\text{O}_5$ .



#### Reacciones en ácido trifluorometansulfónico

Hace pocos años apareció <sup>(77)</sup> una publicación monográfica sobre este ácido y algunos de sus derivados, como una continuación de otra publicada antes <sup>(78)</sup>.

Una aplicación de interés del  $\text{F}_3\text{CSO}_3\text{H}$  es su empleo en cantidades catalíticas para llevar a cabo reacciones del tipo de Friedel-Crafts.

Otra forma de su empleo ha sido como medio de reacción, solo o bien diluido con un solvente orgánico como nitrometano, según se muestra en ejemplos que veremos a continuación. Se han señalado <sup>(79)</sup> algunas ventajas en su empleo tales como: no ser oxidante y a su vez resistir la oxidación, no atacar núcleos aromáticos y aunque es de costo elevado, puede ser recuperado a través de su separación como sal de bario. Sin embargo, pueden mencionarse como desventajas su alta higroscopicidad y la necesidad frecuente de tener que redestilarlo porque se va oscureciendo con el tiempo.



extractos alcalinos se lavaron con éter de petróleo, se acidificaron con HCl y se extrajeron con  $\text{CCl}_4$ . Por evaporación del solvente se obtuvo un producto crudo (rto. 74%) constituido por una mezcla de ácidos carboxílicos que según cromatografía gas/líquido contenía 93% del ácido 2,2-dimetilpropanoico 96. Con ácido sulfúrico 95% en lugar del  $\text{F}_3\text{CSO}_3\text{H}$ , el rendimiento de producto crudo fue de 50% con 42% de 96.

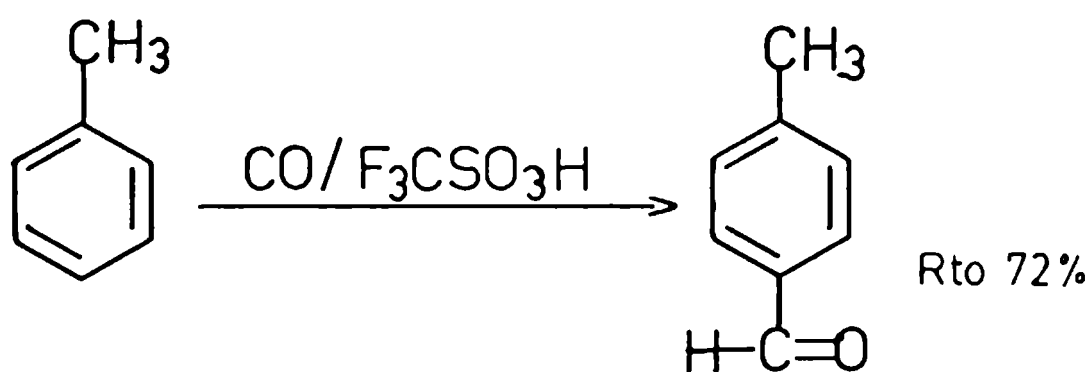
#### b) Sustitución aromática

- con CO (80)

El  $\text{F}_3\text{CSO}_3\text{H}$  es un agente útil para la formilación de algunos alquilbencenos, requiriéndose operar a alta presión de CO; los aldehídos, que son los productos de esta reacción, no fueron aislados sino que fueron evaluados por cromatografía de gas/líquido. Es interesante hacer notar que las reacciones son regioselectivas, dado que no se forman mezclas de isómeros.

Con benceno el rendimiento fue muy bajo y con anisol no hubo reacción.

Ejemplo (80)

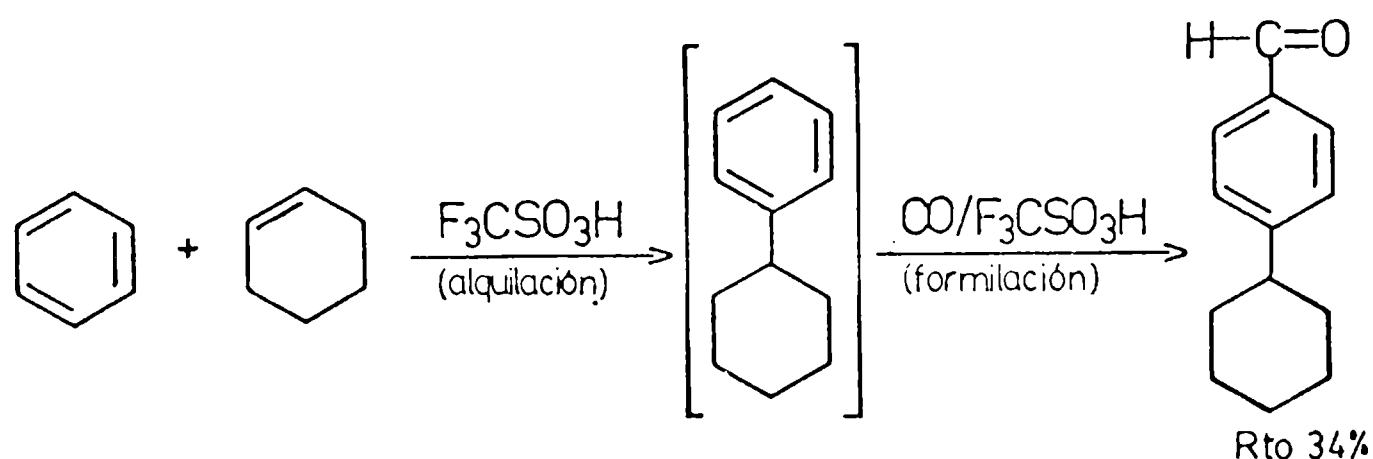


En una autoclave se colocó el ácido trifluorometansulfónico anhidro y el tolueno en relación molar 1,7:1; luego de inyectar CO hasta una presión de 125 atm se agitó durante 4 horas. Se eliminó el CO, la mezcla de reacción se agregó sobre hielo, se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ . Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y con

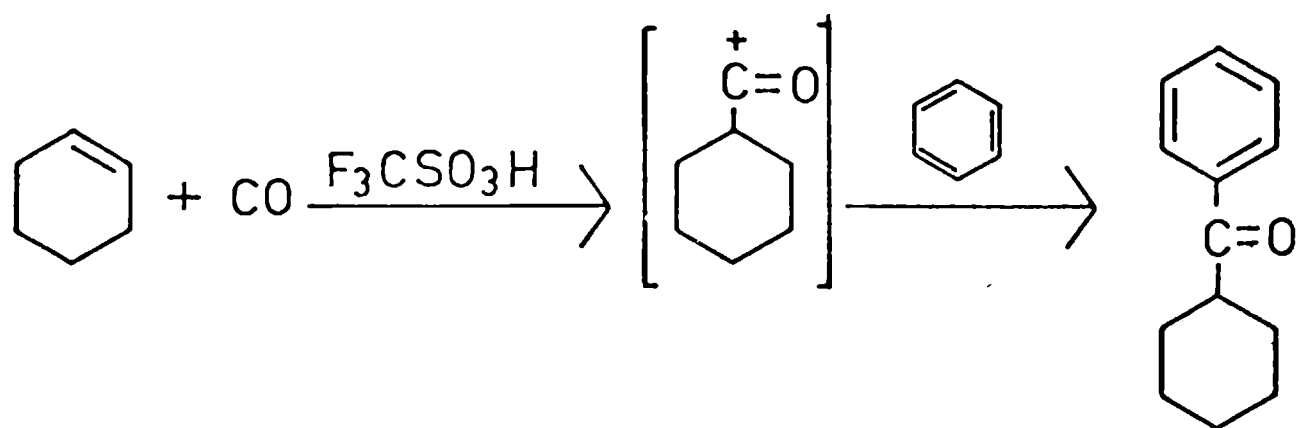
solución acuosa 2N de KOH; por evaporación del solvente se obtuvo un residuo que fue analizado cuantitativamente por cromatografía gas/líquido, la que indicó 72% de rendimiento del 4-metilbenzaldehído.

En el mismo trabajo <sup>(80)</sup>, en lugar de partir de alquilbencenos se hizo una reacción de alquilación seguida de formilación en una misma etapa preparativa. Para ello una solución de ciclohexeno en  $\text{CCl}_4$  fue adicionada a temperatura ambiente sobre una solución de benceno en  $\text{F}_3\text{CSO}_3\text{H}$  bajo CO a una presión de 100 atm. Por cromatografía de gas/espectrometría de masa se determinó 4-ciclohexilbenzaldehído (34%) y también el producto de alquilación, ciclohexilbenceno (33%).

Un comportamiento similar al ciclohexeno resultó con ciclopenteno pero no con un etileno acíclico, el 2-metilbut-1-eno que condujo a un derivado de la indanona.



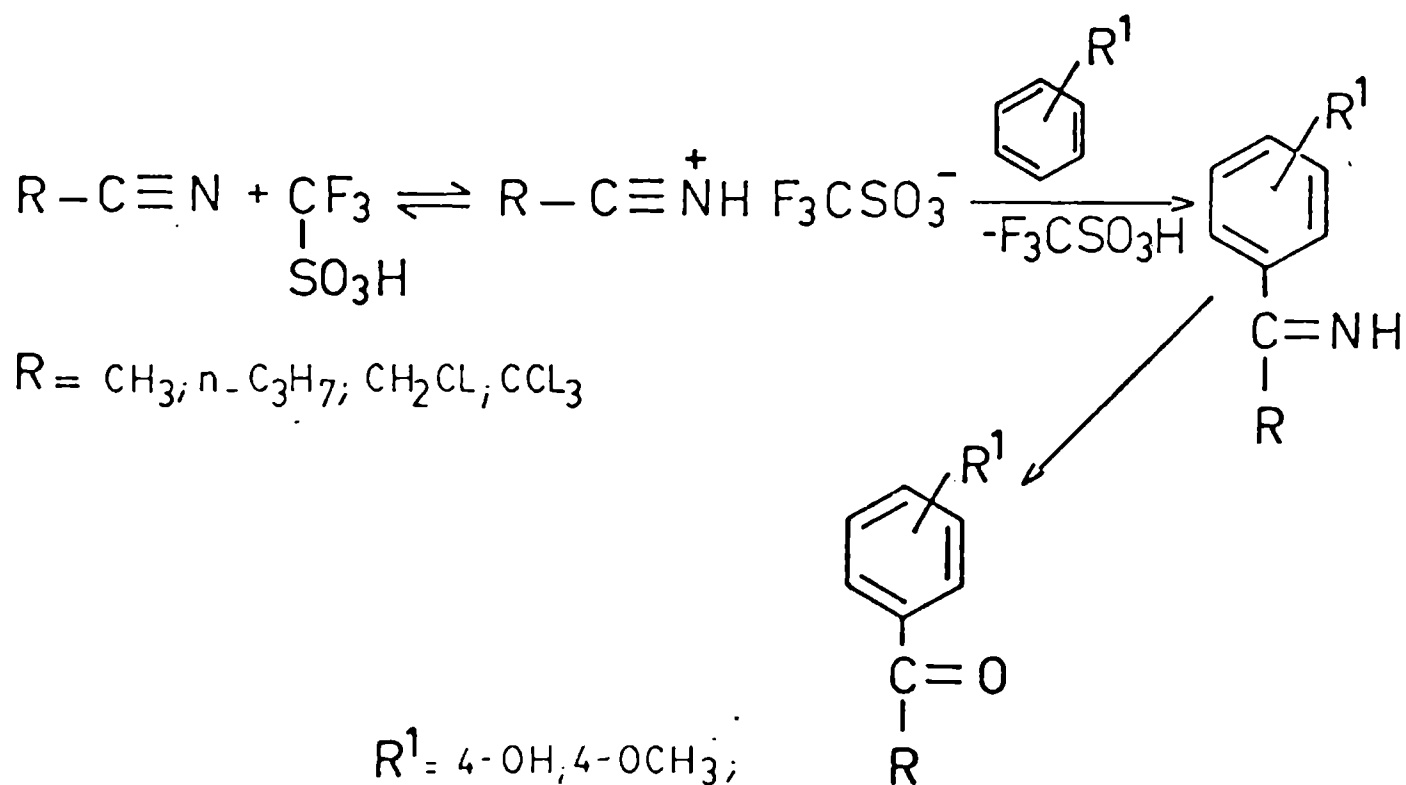
Operando análogamente pero con agregado de benceno al final, luego de dejar reaccionar los otros componentes, resultó entre otras cetonas la ciclohexilfenilcetona, a través de carbonilación inicial del ciclohexeno para dar un ión ciclohexilacilio, el que luego acila al benceno.



Rto. evaluado 40%.

- Con nitrilos alifáticos

Se ha logrado <sup>(81)</sup> la acilación de fenoles y sus respectivos éteres rindiendo como productos finales las correspondientes cetonas.



$\text{R} = \text{CH}_3, n\text{-C}_3\text{H}_7, \text{CH}_2\text{Cl}, \text{CCl}_3$

$\text{R}^1 = 4\text{-OH}, 4\text{-OCH}_3, 2,4\text{-(OH)}_2, \text{etc.}$

Los rendimientos son generalmente buenos (40-90%) para todos los nitrilos indicados en el esquema, pero pobres cuando se usa malononitrilo o succinonitrilo debido seguramente a la poca solubilidad de los mismos en el medio. La reacción falló tanto con 1,4-dihidroxibenceno como con su éter dimetílico.

Ejemplo <sup>(81)</sup>: R = metil; R<sup>1</sup> = 2,4-di-hidroxi

El F<sub>3</sub>CSO<sub>3</sub>H (22,5 g) se adicionó sobre 3,1 g de acetonitrilo y luego de 1,5-3,5 horas se le agregaron 0,05 moles de 1,3-dimetoxibenceno disueltos en 12 ml de acetonitrilo. La mezcla se dejó 17 días a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se calentó a reflujo 1,5 horas.

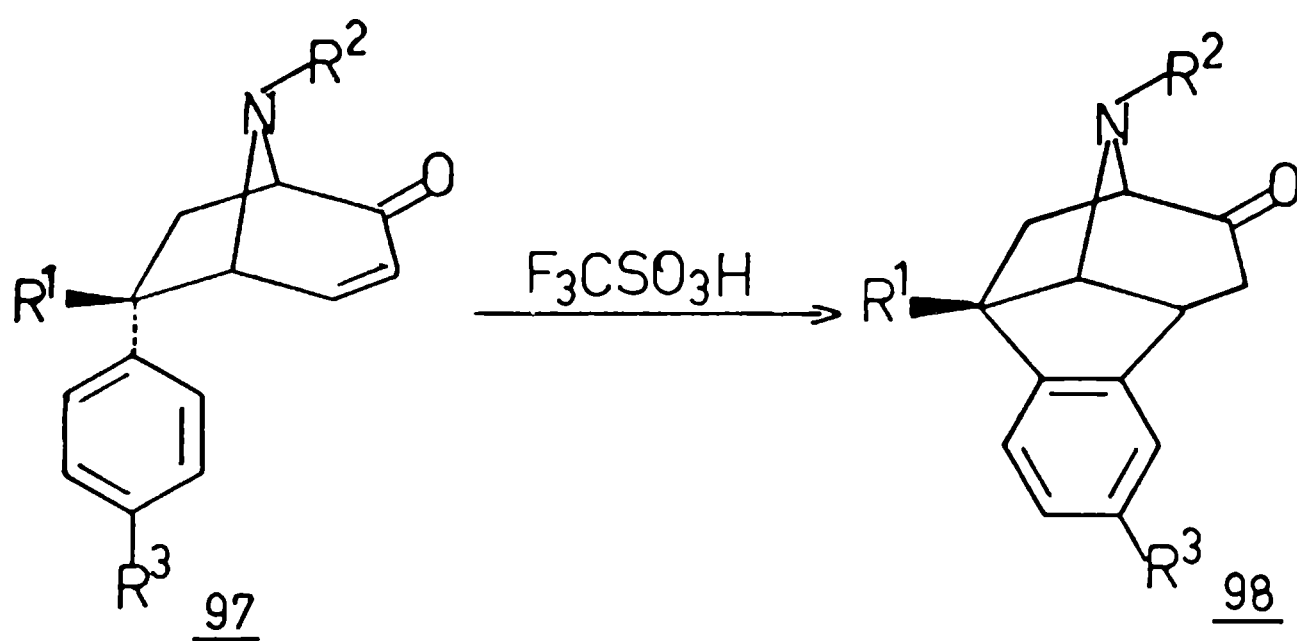
La fase orgánica separada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y por evaporación del solvente se obtuvo un producto crudo que cristalizado de Et<sub>2</sub>O rindió 83% de 2,4-dimetoxiacetofenona, p.f. 35-37°C, identificada por superposición del espectro infrarrojo con el de una muestra auténtica.

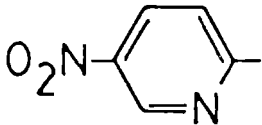
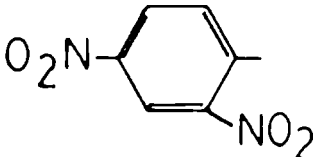
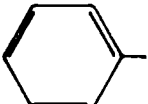
#### - alquilación

Un interesante uso <sup>(82)</sup> del ácido trifluorometansulfónico como medio de reacción es la alquilación intramolecular de una serie de azabíciclo cetonas 97 para dar los productos de ciclización 98.

El empleo de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H como medio de reacción dio resultados negativos.





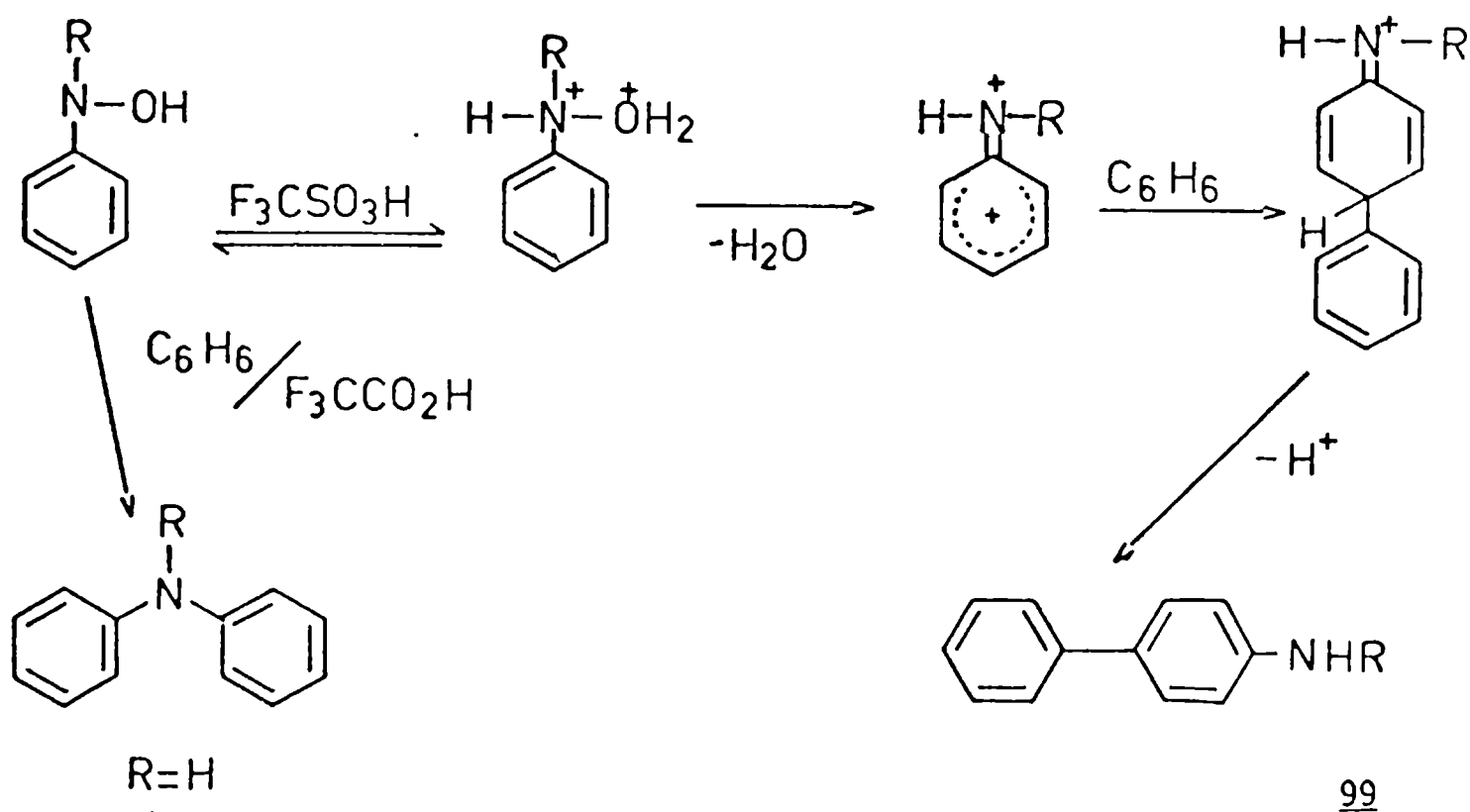
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Rto %
a	H		H	100
b	CH <sub>3</sub>	"	H	90
c	H	"	Cl	100
d	H	"	Br	90
e	H	"	OCH <sub>3</sub>	33
f	H		H	70
g	H		H	90

Ejemplo (82): 98 g

Una solución de 1,5 mmoles de 97g en 10 ml de  $F_3CSO_3H$  se agitó 15 minutos a temperatura ambiente. Por agregado de agua helada, precipitó un sólido que fue separado y lavado con  $NaHCO_3$  acuoso y agua. El producto crudo obtenido fue cristalizado de tolueno rindiendo 90% de 98g, de p.f. 165-166°C, caracterizado además por IR, NMR, EM y análisis elemental.

- con arilhidroxilaminas

Por esta reacción se llega (83) a derivados del bifenilo, cuya formación fue interpretada por un mecanismo que aquí se representa en forma simplificada.

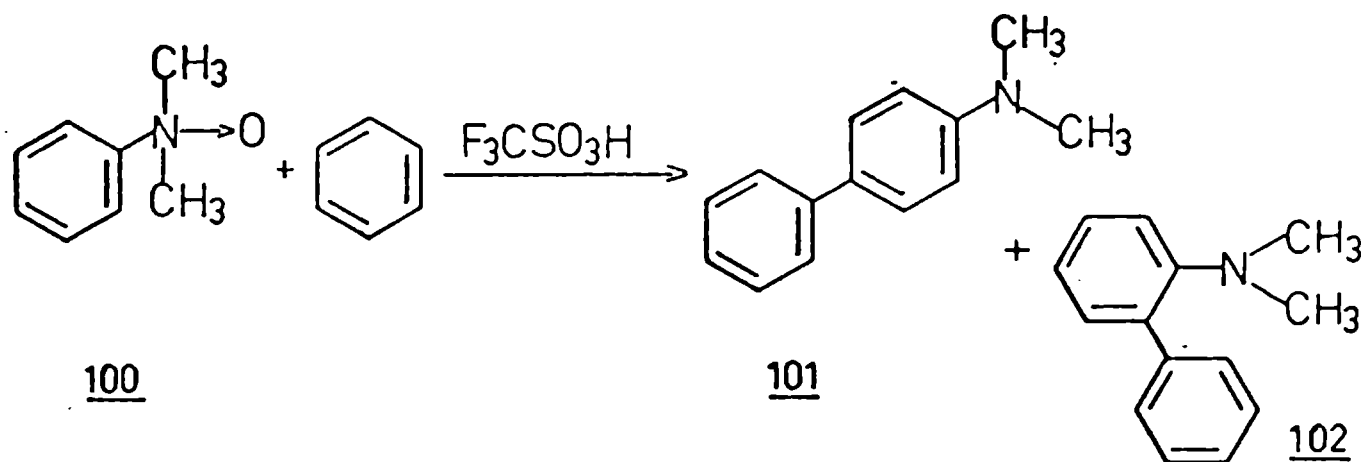


Según cromatografía de gas/líquido el máximo rendimiento logrado fue 48% del 4-amino derivado 99 acompañado de 23% del isómero-2. Con tolueno en lugar de benceno se obtuvo una mezcla más

compleja. El empleo de un ácido mucho menos fuerte como es el  $F_3COOH$  da lugar a una reacción diferente que conduce a difenilaminas. La reacción de fenilación en presencia de  $F_3CSO_3H$  fue ampliada reemplazando la arilhidroxilamina por nitroso-, azo- y azoxi-benceno <sup>(84)</sup> así como también por N-óxidos de N,N-dialquilanilina <sup>(85)</sup>. Los rendimientos de 4-aminobifenilo alcanzaron 77% y 74% con azo- y azoxi-benceno respectivamente.

Análogamente <sup>(86)</sup> se ha trabajado partiendo de nitroarenos en presencia de  $Zn^0$  con lo que se reduce el grupo  $NO_2$  siendo los productos finales del mismo tipo de los indicados arriba. Con este procedimiento la reacción ha sido extendida a distintos arenos como naftaleno y quinolina y también aprovechada para ciclizaciones intramoleculares.

Ejemplo <sup>(87)</sup>



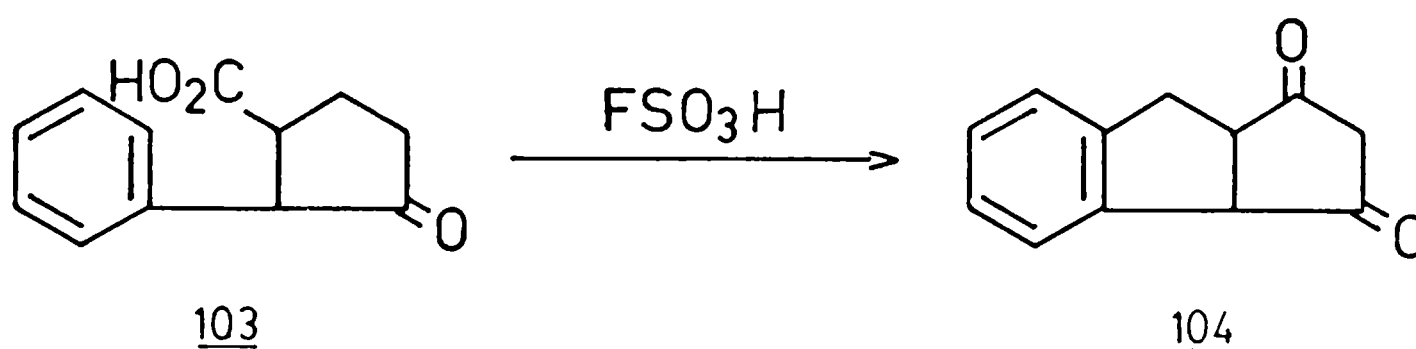
Una mezcla del N-óxido de N,N-dimetilanilina 100, benceno y  $F_3CSO_3H$  se agitó 1 hora a  $0^\circ C$ , dejando luego 4 horas a temperatura ambiente; se agregó  $K_2CO_3$  acuoso a  $0^\circ C$  y la fase bencénica fue separada. Del extracto orgánico concentrado, a través de cristalización y subsiguiente cromatografía de columna del líquido madre, se aislaron 4-(N,N-dimetilamino)bifenilo 101 (rto 71%), p.f.  $121-122^\circ C$  y además 102 (5%). Los productos fueron identificados por comparación con muestras auténticas.

### Reacciones en ácido fluorosulfónico

Este es un ácido muy fuerte <sup>(61)</sup> que permite operar en fase líquida desde bajas a altas temperaturas (-89°C a 164°C) lo que facilita por ejemplo, mediciones de NMR a baja temperatura.

a) La ciclización de ácidos carboxílicos como los aralquilcarboxílicos para originar cetonas cíclicas (ver  $H_2SO_4$  y  $CH_3SO_3H$ ) también ha sido descrita <sup>(88)</sup> con buenos resultados empleando  $FSO_3H$ . Una limitación para este uso es que hay que cuidar las condiciones de reacción a fin de evitar que el ácido actúe como sulfonante o fluorosulfonante; por esto último no es adecuado para ciclizaciones de ácidos que posean núcleos aromáticos activados.

Ejemplo <sup>(89)</sup>



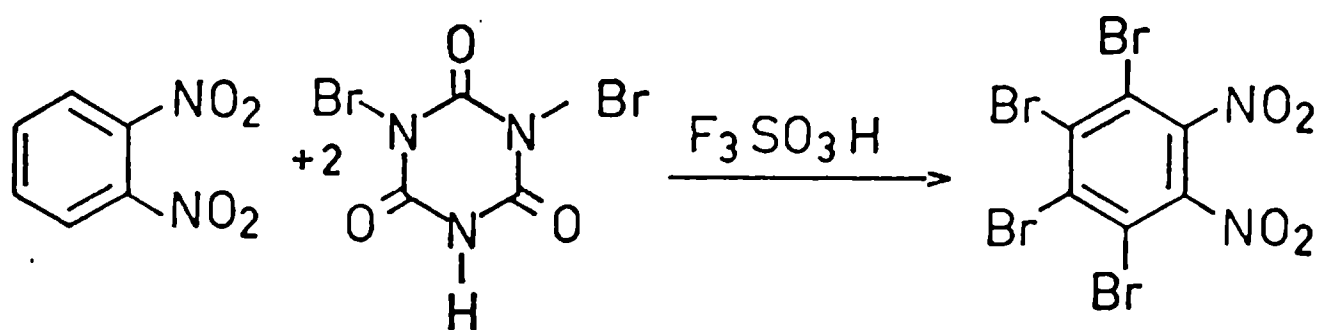
El ácido 3-ceto-fenilciclopentano-1-carboxílico 103 (11,8 g) se trató con 35 ml de  $FSO_3H$  en dos porciones teniendo lugar una reacción exotérmica que hace que la temperatura de la mezcla alcance 50-60°C. Se dejó cerca de dos horas a temperatura ambiente y se vertió sobre agua. Se extrajo con éter etílico, se lavó la fase orgánica con  $NaHCO_3$  acuoso, se secó sobre  $MgSO_4$  y se destiló obteniéndose 104, p.f. 86-88°C, rto. 40%.

Esta transformación había fracasado usando medios ácidos

comunes tales como ácido polifosfórico y mezcla de ácido fosfórico y su anhídrido.

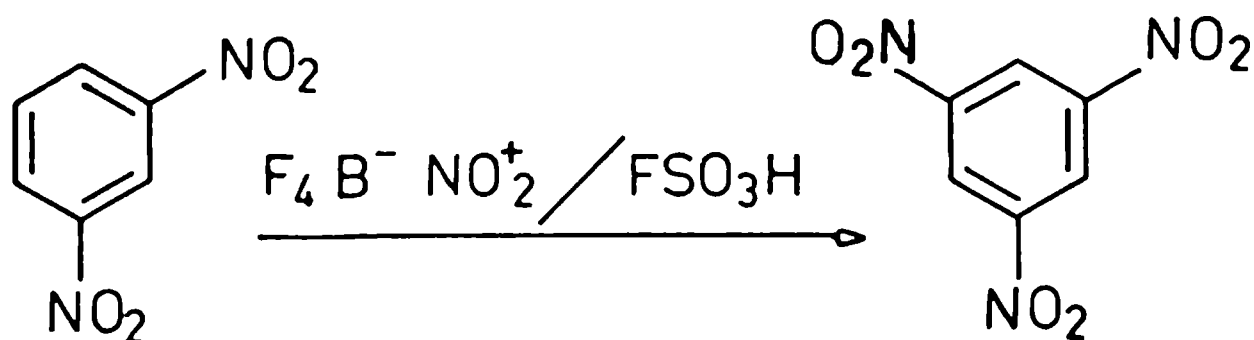
- b) El  $\text{FSO}_3\text{H}$  ha sido usado (al igual que otros ácidos como por ej.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) como medio de reacción en algunas halogenaciones y nitraciones en el núcleo de sustratos muy resistentes (90).

Ejemplo de bromación (90a)



Acido dibromoisocianúrico (5 mmoles) disuelto en 5 ml de  $\text{FSO}_3\text{H}$  se agregó agitando sobre una solución de o-dinitrobenzeno (2,5 mmoles) en 5 ml de  $\text{FSO}_3\text{H}$ ; luego de 15 minutos se vertió sobre hielo y se filtró el precipitado formado. Este fue calentado unos minutos con  $\text{NaOH}$  acuoso, se filtró y se lavó con agua, rindiendo 94% de tetrabromuro de o-dinitrobenzeno, p.f.  $222-223^\circ\text{C}$  (recristalizado de alcohol).

Ejemplo de nitración (90c)



Sobre 200 ml de  $\text{FSO}_3\text{H}$  enfriado en baño de hielo seco-acetona se agregaron sucesivamente con agitación 0,75 mol de tetrafluoroborato de nitronio y 0,25 mol de m-dinitrobenceno. La temperatura fue elevada hasta  $150^\circ\text{C}$  y así se la mantuvo durante 3,8 horas sin dejar de agitar. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió sobre hielo y se extrajo con  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ . La fase orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y por evaporación del solvente se obtuvo 1,3,5-trinitrobenceno puro; rto. 49,3%.

A menores tiempos de reacción (por ejemplo 2 horas) el rendimiento de terminado por cromatografía de gas/líquido fue mayor (66%), pero el 1,3,5-trinitrobenceno tenía como impureza material de partida de difícil separación.

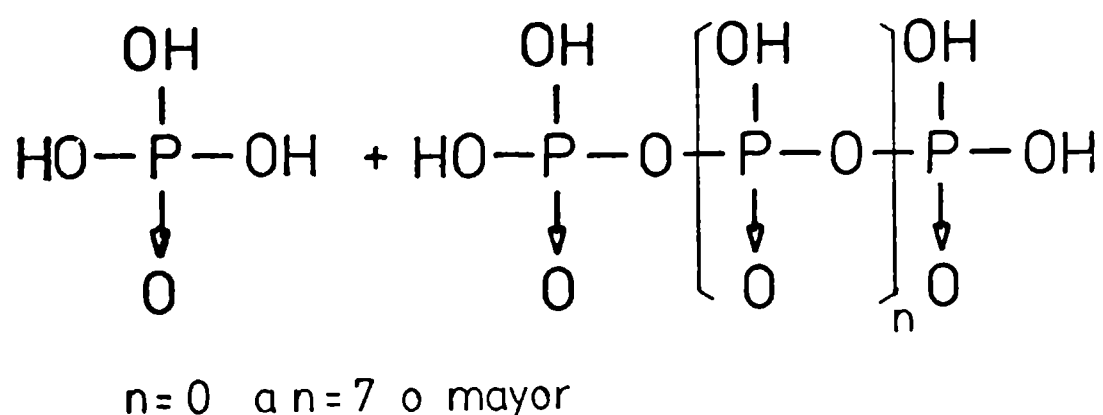
#### Reacciones en ácido polifosfórico (PPA)

Desde hace mucho tiempo este ácido ha encontrado amplísimo uso en reacciones de diferentes tipos. Varias publicaciones <sup>(91)</sup> contienen una extensa información al respecto y ellas mismas son guías de numerosas referencias, incluyendo trabajos de recopilación.

El frecuente empleo del PPA proviene de las ventajas derivadas de algunas de sus propiedades. Así, en general no da lugar a reacciones secundarias como oxidación o sustitución aromática, es un buen solvente, aún para ciertos compuestos orgánicos macromoleculares y las agrupaciones de anhídrido presentes en su molécula pueden combinarse con el agua formada en las reacciones por lo que la acidez del medio no se ve afectada.

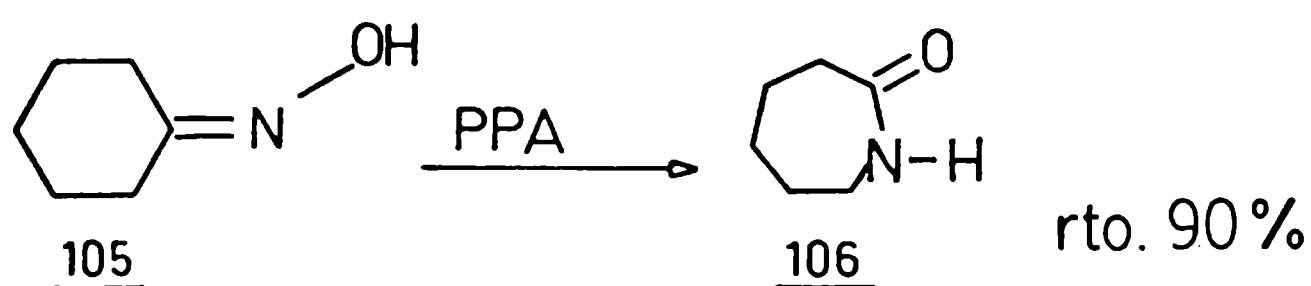
Junto a lo antedicho hay que consignar algunas desventajas; quizás las más señaladas sean su alta viscosidad, la que dificulta la agitación del medio salvo a temperaturas por encima de

alrededor de 90°C, y la hidrólisis del exceso del ácido al término de las reacciones que requiere volúmenes muy grandes de agua y un trabajo laborioso. Para subsanar estas dificultades se ha introducido <sup>(92)</sup> el uso de un co-solvente encontrándose que el xileno es muy eficiente. A estas limitaciones se puede agregar que en realidad el PPA no es una sustancia única sino que es una mezcla variable de ácidos orto y pirofosfórico con otros ácidos polifosfóricos de distintos grados de polimerización. Por ejemplo, el PPA de concentración 85% expresada en P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.



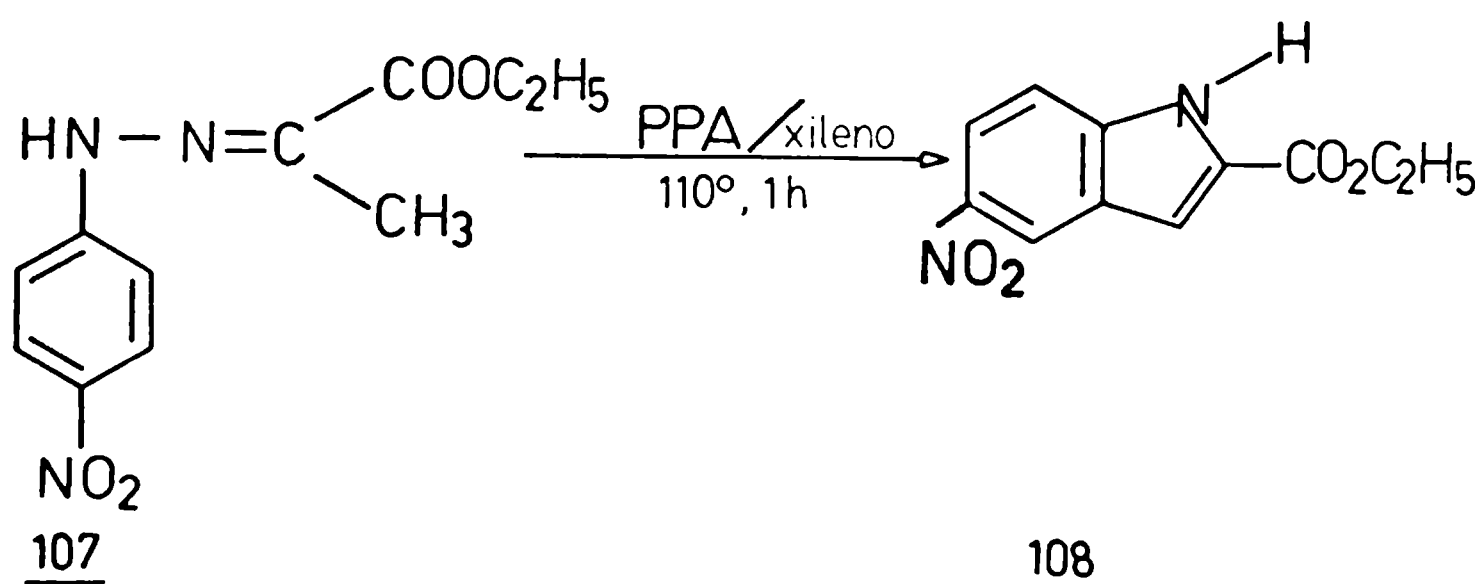
El PPA ha sido utilizado en reacciones variadas y los ejemplos más frecuentes corresponden a las siguientes: ciclizaciones, que en muchos casos se han usado para obtener cetonas cíclicas (ver punto a en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) pero además permiten preparar diversos compuestos aromáticos y heteroaromáticos con N, O, S, etc.; acilaciones y alquilaciones intermoleculares de sustratos aromáticos; transposiciones de Beckmann y Schmidt.

Ejemplo con PPA <sup>(93)</sup> (transposición de Beckmann)



La oxima 105 (2 g) y PPA (60 g) fueron calentados con agitación a 115°C durante 10 minutos; la mezcla se vertió sobre agua a 0°C, se alcalinizó con KOH acuoso manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La solución alcalina se extrajo varias veces con cloroformo y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua, se secaron y se evaporó el cloroformo. El residuo se destiló fraccionadamente a presión reducida rindiendo 89% de 106, p.f. 60-62°C.

Ejemplo con PPA y xileno (92)



A una suspensión de 6 g de PPA en 15 ml de xileno a 80°C se agregaron agitando 7 mmoles de 107. La mezcla se calentó 1 hora a 110°C, se enfrió, se lavó con agua y secó sobre sulfato de magnesio. Por evaporación del solvente se obtuvo un producto crudo que cristalizado de éter isopropílico rindió 83% de



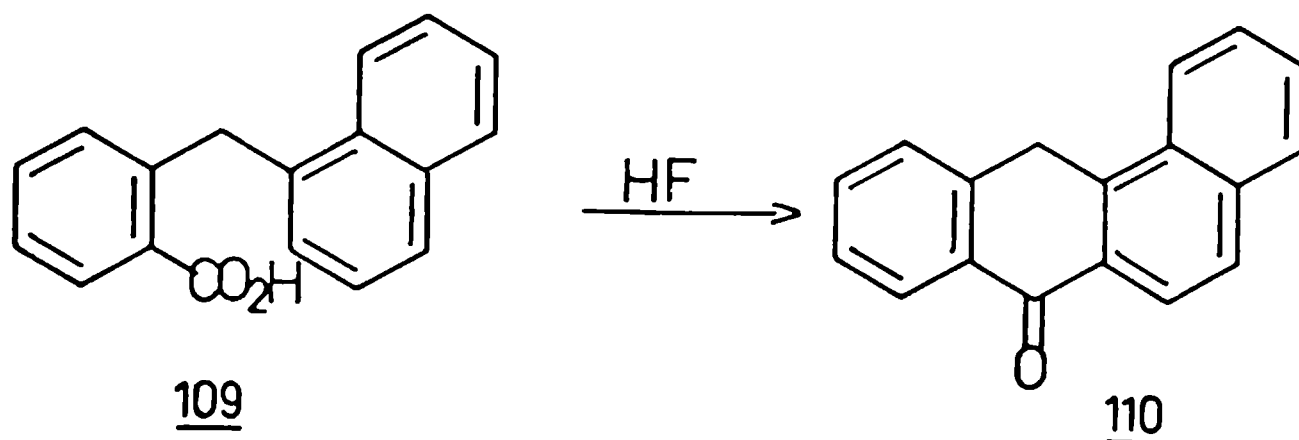
108, de p.f. 222°C. El rendimiento fue superior al obtenido usando PPA solo (57%).

#### Reacciones en ácido fluorhídrico anhidro

Este ácido <sup>(94)</sup> es un líquido de bajo punto de ebullición (aproximadamente 20°C) y se lo comercializa en cilindros de acero. Algunas de sus propiedades restringen su empleo como medio de reacción; por ser tóxico y corrosivo de tejidos y además muy volátil; su manipulación requiere precauciones y no es tan simple como la de otros ácidos. Aunque de menor gravitación, el HF ataca al vidrio y menos rápidamente al cuarzo. Para reacciones a bajas temperaturas esto se subsana empleando recipientes de polietileno, teflón, etc., mientras que a temperaturas mayores (por ejemplo, 100°C) pueden usarse recipientes de Monel.

A pesar de sus limitaciones el HF líquido es reconocido como un medio útil en diversas reacciones, por ejemplo acilación aromática inter o intramolecular, alquilación aromática, síntesis de cumarinas según von Pechamann, desbloqueo en síntesis de péptidos y síntesis de Ritter <sup>(95)</sup>.

Ejemplo <sup>(96)</sup>

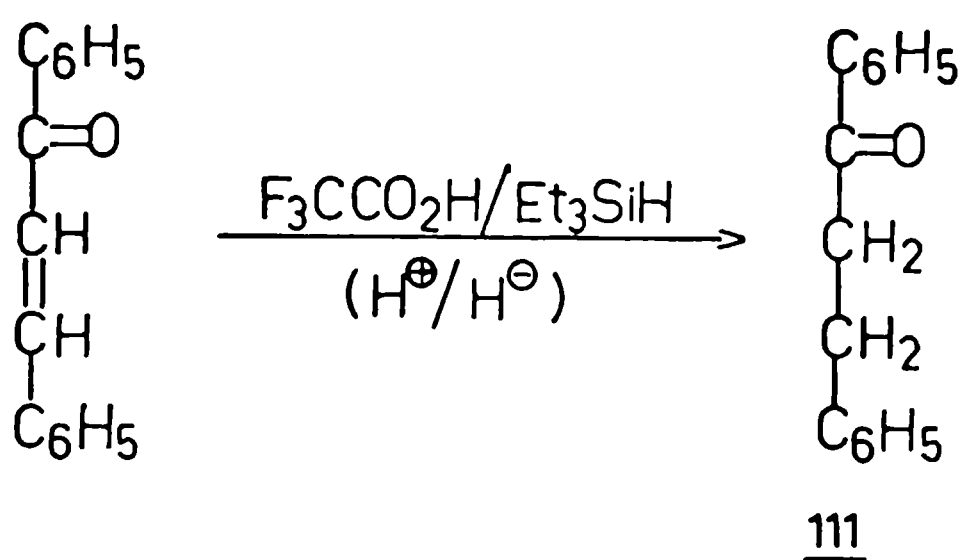


Se preparó una solución de 5 g de ácido 2-( $\alpha$ -naftilmetil)benzoico en 50 g de HF líquido que luego de 10 minutos se agregó sobre hielo. El precipitado se cristalizó de acetona a  $-10^{\circ}\text{C}$  obteniéndose la 1,2-benz-10-antrona 110, p.f.  $181-182^{\circ}\text{C}$ , rto. 75%. Intentos anteriores de los mismos autores para esta ciclización de 109 usando ácido sulfúrico dieron resultados negativos.

#### Reacciones en ácido trifluoroacético

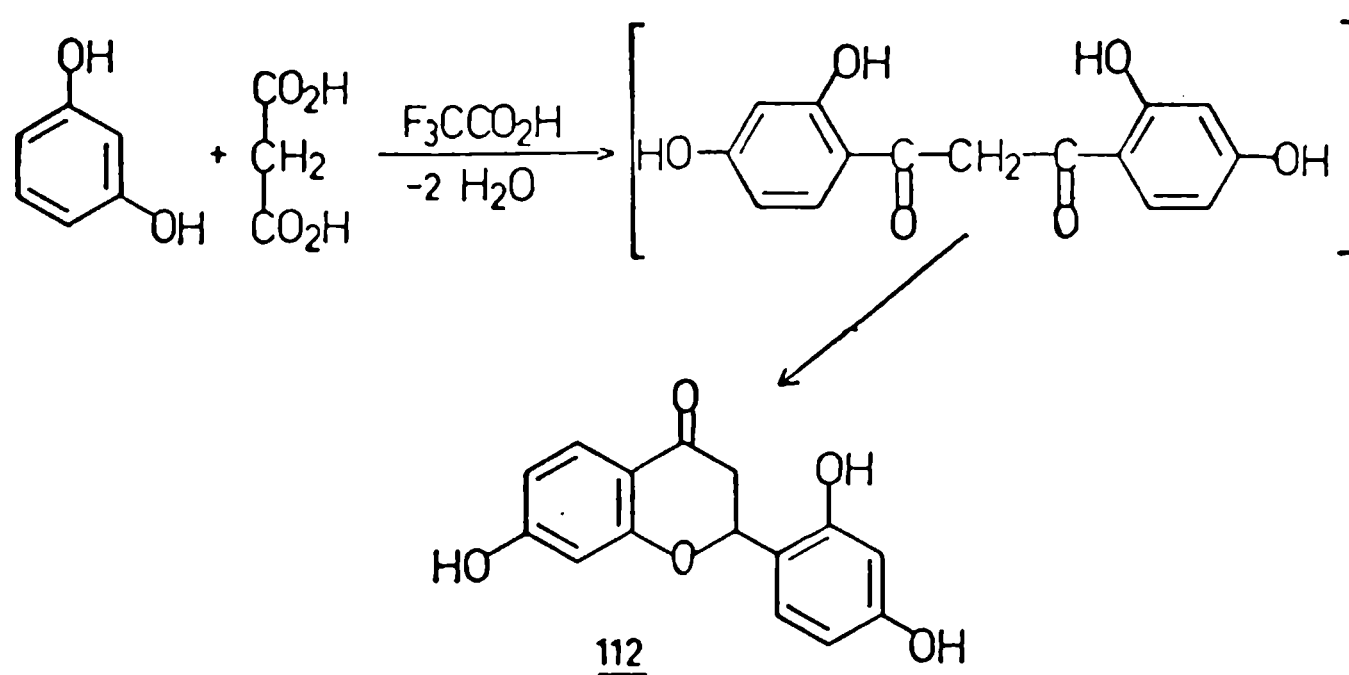
Este ácido ha sido usado en una amplia variedad de reacciones (97). El  $\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}$  es moderadamente fuerte (Tablas II y IV), no oxidante, posee buenas propiedades solventes y un adecuado rango donde permanece líquido ( $-15$  a  $72^{\circ}\text{C}$ ) (98). Su baja nucleofilicidad y su gran poder ionizante han hecho de él un medio adecuado para solvolisis (99). El ácido trifluoroacético ha sido usado en reacciones de ciclización intermolecular para preparación de cumarinas, reacciones de reordenamiento de Claisen de éteres fenilalílicos (100), desbloqueo de grupos protectores carbobenzoxi y carbo-ter-butoxi en péptidos, habiéndose observado también que el  $\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}$  resultó más apropiado que el  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$  o el  $\text{SO}_4\text{H}_2$  en la escisión de grupos ter-butilo de sulfonamidas (101). Fue usado también como medio de reacción en acilaciones de derivados de pironas y en reacciones de sustitución electrofílica (102). Resultó ser además el solvente de elección en hidrogenación iónica (62) formando con organosilanos un par que provee una alta selectividad.

Ejemplo (62)



Sobre una solución de benciliden-acetofenona (15 mmoles) y trietilsilano (15 mmoles) en 5 ml de cloroformo, se agregaron con agitación 45 mmoles de  $\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}$ . Luego que cesó la reacción exotérmica se calentó 7 horas a  $60^\circ\text{C}$  y se destiló obteniéndose la 1,3-difenil-propan-1-ona 111, p.e.  $182^\circ\text{C}/10$  Torr, p.f.  $69-70^\circ\text{C}$ , rto. 80%.

Ejemplo (103)



Resorcinol (0,2 moles) y ácido malónico (0,1 mol) en 30 ml de  $F_3CCO_2H$  fueron calentados a  $100^\circ C$  durante 18 horas. Se diluyó con agua, se neutralizó con  $NaHCO_3$  y se extrajo con acetato de etilo; por evaporación del solvente se obtuvo 112 (rto. cuantitativo), que cristalizado de heptano dio p.f.  $112-113^\circ C$ ,  $5^\circ$ .

### Reacciones en superácidos complejos

Anteriormente fueron incluídos dos ácidos, el  $F_3CSO_3H$  y el  $FSO_3H$  que son "superácidos" protónicos simples. Aquí nos referiremos a sistemas superácidos formados por agregado de  $SO_3$  o de ácidos de Lewis muy fuertes como el  $SbF_5$  a un ácido protónico fuerte, por ejemplo HF; de este modo la acidez del ácido protónico se ve marcadamente aumentada pudiéndose llegar a los sistemas de mayor acidez conocidos (Tabla IV).

Con el  $FSO_3H$  se han preparado superácidos complejos por agregado de  $SbF_5$  en diferentes proporciones y también con  $SbF_5$  más  $SO_3$ ; la mezcla de  $FSO_3H-SbF_5$  (relación molar 1:1) ha sido comercialmente llamada ácido mágico <sup>(104)</sup>. De la misma manera, la fuerza del HF se aumenta considerablemente por agregado de ácidos de Lewis como el  $SbF_5$ .

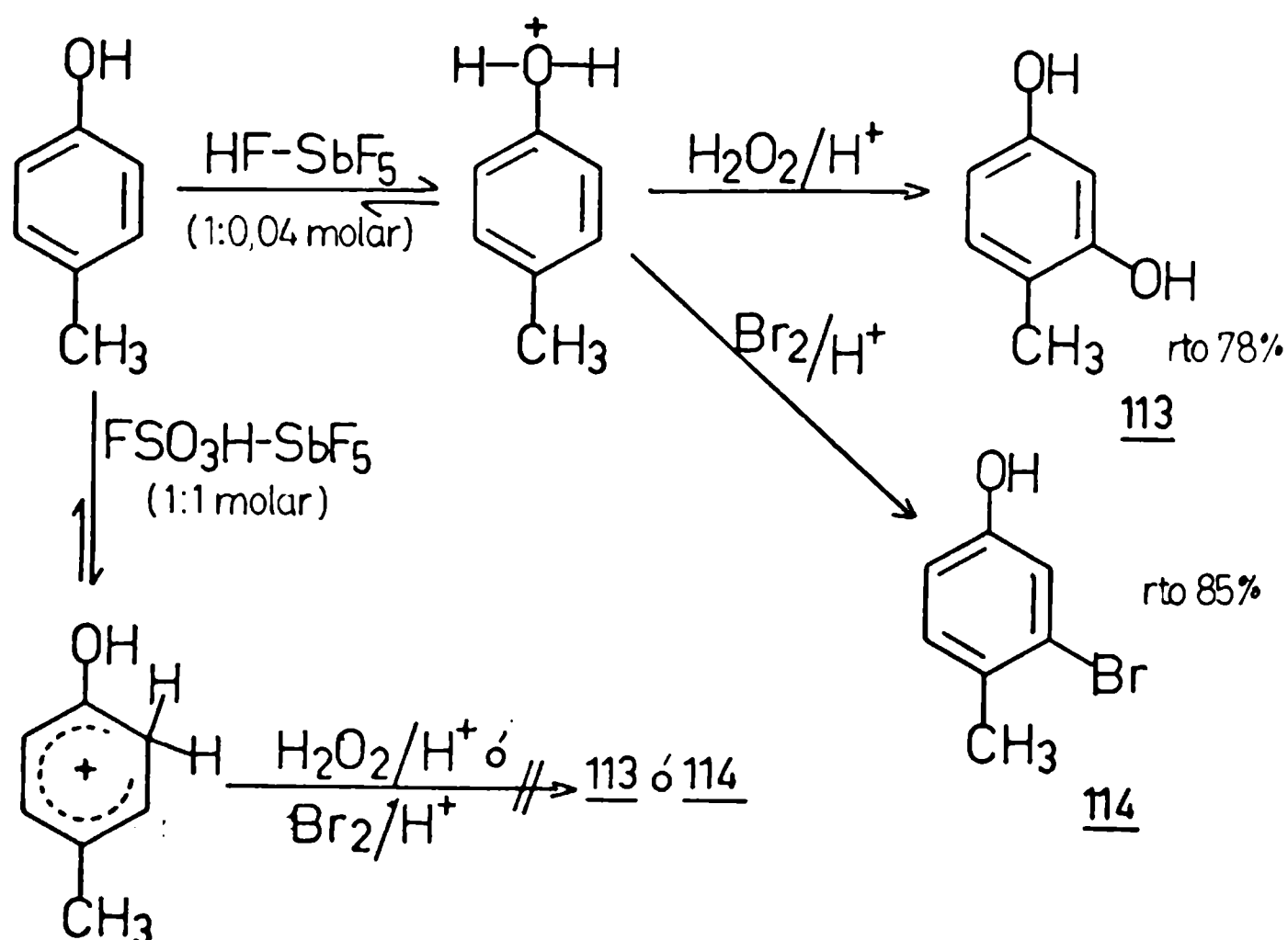
Los sistemas superácidos complejos, alguno de los cuales son comerciales, han permitido generar y estudiar diversas especies iónicas especialmente con el empleo de NMR <sup>(58, 60, 104, 105)</sup>. Así por ejemplo se pudo comprobar la existencia de carbocationes que eran considerados antes sólo como especies metaestables.

Estos medios de alta acidez han sido aplicados además, aunque en grado limitado en la química orgánica preparativa, según se ilustra a continuación.

a) Sustitución aromática

En la sustitución aromática electrofílica clásica, el OH-fenólico (y su éter-óxido) orienta a posiciones orto y para; si se protona el oxígeno de ese fenol (o de su éter-óxido) mediante un ácido de fuerza suficiente es de esperar que se convierta en un orientador meta como lo es por ejemplo el grupo  $\text{NR}_3^+$ . En concordancia con esto se ha tenido éxito en la hidroxilación (106) y bromación (107, 108) nuclear de derivados del fenol (o de su éter-óxido) en los que uno o más grupos metilo (por ejemplo p-CH<sub>3</sub>) favorecen la O-protonación y refuerzan el efecto orientador del O-protonado.

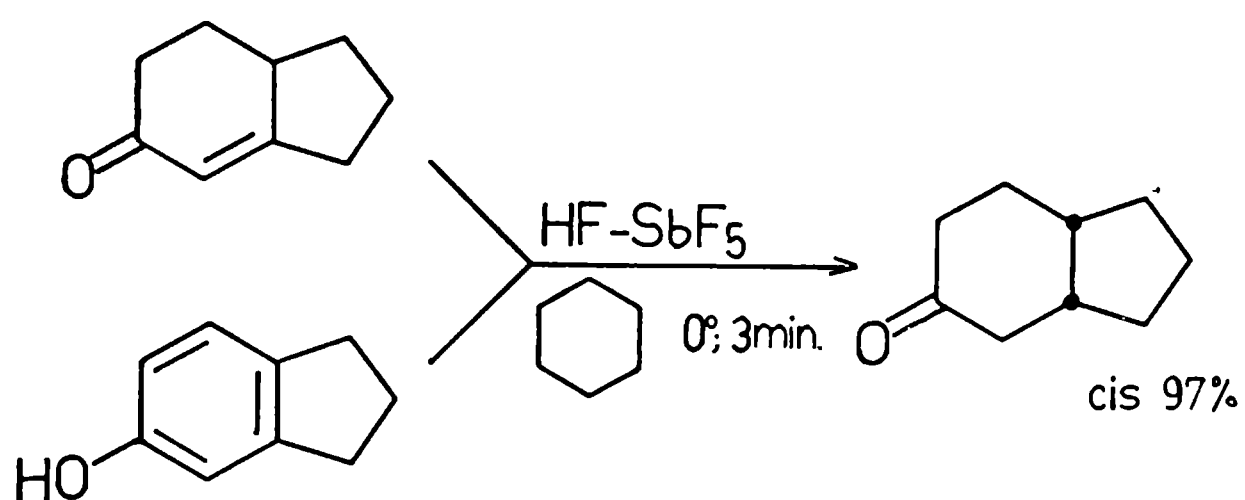
Ejemplo



Si se usara un superácido muy fuerte (ácido mágico) la reacción fracasaría en razón de que es conocido <sup>(109)</sup> que el superácido protona al núcleo aromático (C-protonación) y de ahí que lo desactiva frente al reactivo electrofílico ( $\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}^+$  o  $\text{Br}_2/\text{H}^+$ ).

b) Reducción de enonas y fenoles

Con el empleo de un donador de H (por ejemplo ciclohexano) se han hecho algunas reducciones selectivas de valor sintético <sup>(110)</sup>.



III. P A R T E

E X P E R I M E N T A L

## ASPECTOS GENERALES

Los solventes usados en reacciones, cristalizaciones o extracciones fueron de origen comercial de buen grado de pureza y salvo indicación han sido utilizados directamente o previa purificación por rectificación en este laboratorio.

Las preparaciones de sustancias conocidas que se llevaron a cabo siguiendo métodos bibliográficos son descriptas en este trabajo de manera sucinta.

Para análisis cromatográfico en capa delgada fueron utilizados cromatofolios comerciales de silicagel o alúmina con indicador de fluorescencia a longitud de onda 254 nm.

Para cromatografía en columna se usó Silicagel 60 (Merck), tamaño de partícula 0,040-0,063 mm (230-400 "mesh", ASTM) o alúmina cuyas características figuran en cada caso particular.

Los puntos de fusión (no corregidos) fueron determinados en capilares cerrados, en aparatos Büchi o Electrothermal.

Los espectros de resonancia magnética nuclear ( $^1\text{H}$ ) fueron medidos usando en casi todos los casos tetrametilsilano (TMS) como standard interno; en unos pocos ejemplos fue tomada como referencia una señal del solvente utilizado. Fueron usados aparatos Varian, modelos A-60 de este Laboratorio, EM-360 A del Laboratorio de Espectroscopía Aplicada de la Universidad Nacional de San Luis (ambos a 60 MHz) y Bruker, modelo WP 80 Sy (a 80 MHz) del Instituto de Química Orgánica de Síntesis (IQUIOS - Rosario). Salvo indicación, los datos de NMR son registrados a 60 MHz.

Los espectros de infrarrojo se registraron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 337 E usando generalmente la técnica de dispersión en Nujol.



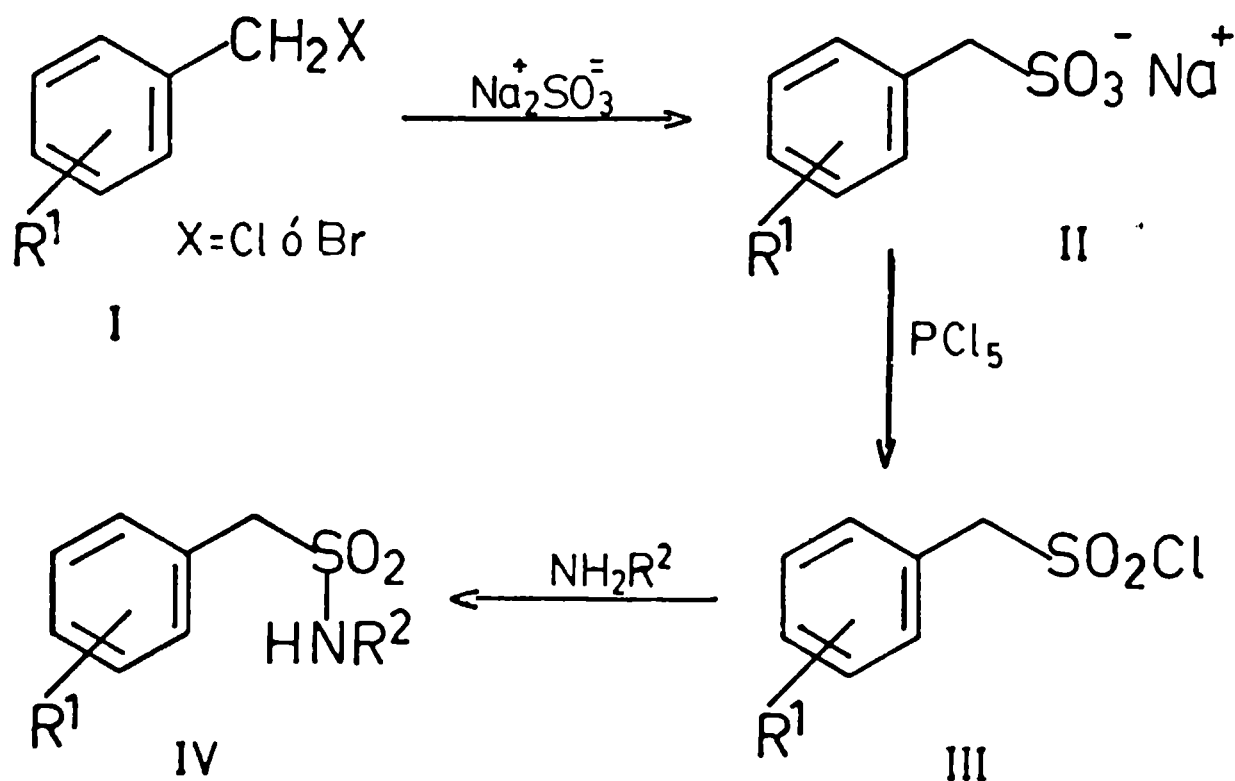
Los espectros de masa se llevaron a cabo en un espectrómetro de masa Varian-MAT 112 S del Laboratorio de Espectroscopía Aplicada de la Universidad Nacional de San Luis. Se usaron muestras muy puras cuyas condiciones de sublimación, temperatura y presión, fueron previamente determinadas.

Los registros de NMR, EM, así como la mayoría de los espectros de IR, no fueron efectuados por el tesista.

Las determinaciones de análisis elemental se llevaron a cabo sobre muestras de alta pureza la que fue asegurada por constancia del punto de fusión en cuatro recristalizaciones seguidas; el secado final fue hecho durante varias horas a una presión del orden de  $10^{-3}$  Torr y a temperatura que usualmente fue alrededor de 55°C. Para estos análisis fueron utilizados los servicios del Laboratorio de Microanálisis de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (Universidad de Buenos Aires).

### MATERIAS PRIMAS Y REACTIVOS

Las bencilsulfonamidas usadas como sustratos en las reacciones de ciclización fueron obtenidas adaptando métodos bibliográficos generales de obtención de sulfonamidas <sup>(111)</sup> y particulares de preparación de bencilsulfonamidas <sup>(112-114)</sup>, esquematizándose a continuación el camino general seguido.



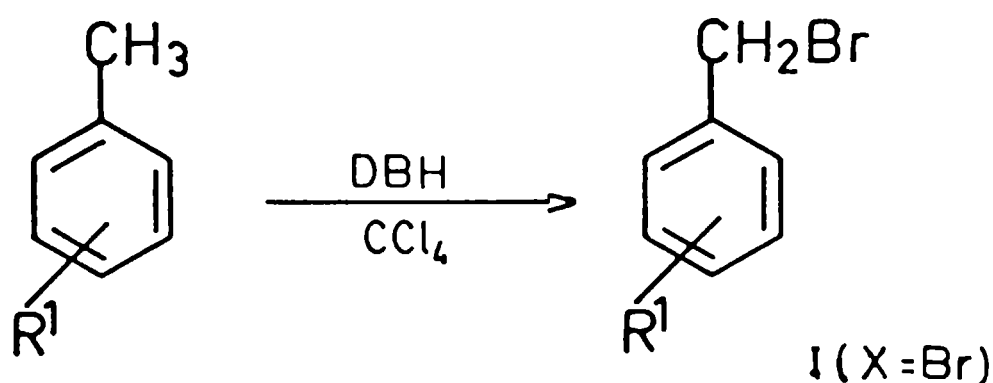
A fin de evitar una gran acumulación de citas bibliográficas, las referencias incluídas para las sulfonamidas y sus predecesores son sólo aquéllas en las que cada sustancia fue caracterizada por primera vez. Cuando el método usado en esa referencia es diferente al seguido en la tesis, se agrega además otra cita correspondiente al empleo por primera vez del método utilizado en la misma. Algunos sulfonatos y cloruros de sulfonilo de la literatura no han sido

caracterizados adecuadamente pero fueron transformados en las respectivas sulfonamidas.

#### HALUROS DE BENCILO (I)

Algunos de los haluros de bencilo usados fueron de origen comercial: tal es el caso de los cloruros de bencilo, de p-clorobencilo, de p-nitrobencilo, de m-metilbencilo y del ácido p-clorometil benzoico ("cloruro de p-carboxibencilo"). Los restantes, bromuros de o-clorobencilo, m-clorobencilo y m-nitrobencilo, han sido preparados siguiendo un método <sup>(115)</sup> largamente utilizado en este laboratorio.

Tal como se encuentra descrito, se partió del correspondiente tolueno sustituido utilizándose 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBH) como agente de bromación en cadena lateral.



La reacción se condujo en tetracloruro de carbono usándose para generar radicales libres peróxido de di-benzoilo (en el caso de o- y m-clorotolueno) o irradiación con una lámpara de 200 W (para m-nitrotolueno). Una vez completada la reacción, lo que se visualizó por la desaparición del insoluble de DBH en el fondo del balón, se filtró el sólido sobrenadante (transportador de halógeno, 5,5-dimetilhidantoína); el filtrado se evaporó a presión reducida a peso constante y este residuo que es el compuesto I crudo fue usado, sin ulterior purificación, para preparar el correspondiente sulfonato.

#### BENCILSULFONATOS (II)

Estos productos intermedios en la síntesis de sulfonamidas, con excepción de II ( $R^1 = -COOH$ ), están descriptos en la literatura, y fueron aquí preparados por adaptación de un método bibliográfico<sup>(114)</sup>.

El bromuro o cloruro bencílico (I; 50 mmoles) se calentó con una solución acuosa concentrada de sulfito de sodio (55 mmoles, en base a pureza según titulación por yodometría) durante 3 a 6 horas a una temperatura de 90-100°C. Resultó una solución de la que por enfriamiento cristalizó el sulfonato (II) que fue filtrado con succión y secado a peso constante (estufa 120°C). Los productos descriptos en la bibliografía fueron usados generalmente sin más purificación para la preparación de los correspondientes cloruros de bencilsulfonilo (III). Así se prepararon los siguientes bencilsulfonatos de sodio:

X de I	R <sup>1</sup>	Referencia
Cl	H	116
Br	m-NO <sub>2</sub>	117
Cl	p-NO <sub>2</sub>	118
Cl	p-Cl	119
Br	m-Cl	120 (no caracterizado)
Br	o-Cl	120 (no caracterizado)
Cl	m-CH <sub>3</sub>	120 (no caracterizado)
Cl	p-COOH	

El p-carboxibencilsulfonato de sodio no figura en la literatura \*. Fue preparado introduciendo ligeras modificaciones en la técnica general descripta. Para 50 mmoles de ácido p-clorometilbenzoico (de origen comercial, puro) se usaron 110 mmoles (según título) de sulfito de sodio. Luego de 5 horas de calentamiento a 90°C se filtró en caliente y a temperatura ambiente la solución se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 6 N hasta viraje del indicador Rojo Congo. Se separó un precipitado blanco copioso que luego de enfriamiento en heladera, se filtró con succión y se secó a 160°C en mufla con el objeto de eliminar completamente el agua de cristalización, tal como fue mostrado por ausencia de absorción en el infrarrojo a  $\sim 3500 \text{ cm}^{-1}$ . El material así obtenido (rendimiento cuantitativo) fue usado como tal en la preparación del correspondiente compuesto III. Para su caracterización fue purificado por cristalización de alcohol 85% hasta constancia en la absorción infrarroja.

\* Recientemente figura en el índice de fórmulas del Chem. Abst., pero en el resumen (94, 122017 |1981|) la sustancia no aparece mencionada; la publicación original no nos es accesible, Kasargod, P.; Fiteh, R. en M. Polym. Colloids 2 (Two) (Proc. Symp. Phys. Chem. Prop. Colloidal Part) 1978 (pág. 457-75) Ed. by Fiteh, R. Plenum, N.Y. 1980.

IR (Nujol)  $\nu_{\text{O-H}}$  2650 y 2535  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=O}}$  1685  $\text{cm}^{-1}$

Análisis. Calculado para  $\text{C}_8\text{H}_7\text{NaO}_5\text{S}$ : %C 40,34; %H 2,96; %S 13,46  
Encontrado %C 40,37; %H 3,12; %S 13,70

### CLORUROS DE BENCILSULFONILO (III)

En su mayoría figuraban en la literatura y fueron preparados siguiendo ligeras variantes del método descrito por Clutterbuck y Cohen<sup>(114)</sup>.

El sulfonato correspondiente (II; 10 mmoles) fue secado durante 2 horas a 120°C (II;  $\text{R}^1 = \text{p-COOH}$  a 160°C) y mezclado íntimamente en el balón de reacción con  $\text{PCl}_5$  (11 mmoles, excepto para III,  $\text{R}^1 = \text{p-COOH}$  para el que se usaron 22 mmoles). Usualmente, al comienzo tiene lugar una reacción violenta y para evitar que la mezcla de reacción alcance temperaturas elevadas<sup>(121)</sup>, eventualmente se enfrió en baño de agua-hielo. Se calentó luego entre 2 y 5 horas a 80-90°C y la mezcla de reacción se vertió sobre 10 g de hielo molido. En algunos ejemplos (III;  $\text{R}^1 = \text{H}$ ; m- $\text{NO}_2$ ; p- $\text{NO}_2$ ; p-Cl) el producto se separó sólido y se lo obtuvo por filtración seguida de cristalización. En los restantes ejemplos, el compuesto III fue extraído con benceno-cloroformo (4 + 1). En estos últimos casos, la solución obtenida fue usada directamente para preparar las sulfonamidas correspondientes.

En la Tabla V se indican los productos preparados de acuerdo a la descripción anterior.

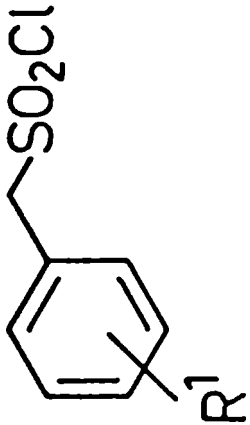


Tabla V: Cloruros de bencilsulfonilo (III)

R <sup>1</sup>	p.f. (°C)	Solvente de cristalización	Rendimien to (%)	L i t e r a t u r a			
				p.f. (°C)	Solvente de cristalización	Rendimien to (%)	Referencia
H	91-92	iso-Pr <sub>2</sub> O	67	92	Et <sub>2</sub> O	-	112
m-NO <sub>2</sub>	100-102	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> -hexano	51	100	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	-	117
p-NO <sub>2</sub>	92-93	CHCl <sub>3</sub> -hexano	97	89-90	CHCl <sub>3</sub> -hexano	-	122
p-Cl	93-94	CHCl <sub>3</sub>	44	86	Et <sub>2</sub> O	-	123
m-Cl	No aislado			60-61	Et <sub>2</sub> O	60	120
o-Cl	No aislado			56-58	Et <sub>2</sub> O	48	124
m-CH <sub>3</sub>	No aislado			No aislado			120
p-	No aislado						

(\*) Obtenido a partir del p-carboxi-bencilsulfonato de sodio.

#### BENCILSULFONAMIDAS (IV)

Estos productos fueron obtenidos por reacción entre los respectivos cloruros de bencilsulfonilo (III) y amoníaco concentrado o una amina en variadas condiciones de reacción.

##### A) Bencilsulfonamidas (IV) con un sustituyente nuclear (Tabla VI)

En parte fueron preparadas por una vía general como se describe a continuación. Una solución del cloruro de sulfonilo (10 mmoles) en tolueno (20-30 ml) o bien dicho cloruro sin aislar obtenido como está indicado arriba en benceno-cloroformo (15 ml), se agregó en un lapso de 90 minutos sobre una solución acuosa concentrada de amoníaco en exceso, enfriando en baño a 0°C y con agitación magnética; terminado el agregado la agitación se continuó durante 1-2 horas a temperatura ambiente.

Luego de evaporar los solventes en rotativo a presión reducida, se agregaron 15 ml de agua a 0°C y solución de HCl 6N hasta viraje del indicador Rojo Congo. Se centrifugó y el sólido se lavó varias veces con agua helada hasta reacción neutra al tornasol. El producto obtenido se secó a peso constante y se purificó por cristalización.

Las restantes sulfonamidas de este grupo fueron obtenidas por un camino particular por lo que a continuación se describen sus preparaciones en forma individual.

- Acido p-sulfamoilmetil-benzoico (p-carboxi-bencilsulfonamida; IV,  $R^1 = p\text{-COOH}$ ;  $R^2 = H$ ). Esta sustancia no figura en la literatura y fue preparada por hidrólisis alcalina de p-sulfamoilmetil-benzamida (p-carbamoil-bencilsulfonamida; IV,  $R^1 = \text{CO-NH}_2$ ;



$R^2 = H$ ). En un tubo de reacción tapado con tapón de teflón se calentaron 24 horas a  $80^\circ\text{C}$ , 856 mg (4 mmol) de esta sustancia y 3,5 ml de solución acuosa de HONa 3N. La solución límpida final fue enfriada y se agregaron 3,5 ml de solución de HCl 3N. El precipitado blanco formado fue centrifugado y lavado 2 veces con 5 ml de agua fría cada vez. El producto obtenido fue secado a peso constante y cristalizado de alcohol (Tablas VI y VIII).

- p-sulfamoilmetil-benzoato de metilo (p-metoxycarbonil-bencil-sulfonamida; IV,  $R^1 = \text{COOCH}_3$ ;  $R^2 = H$ ). Este compuesto, que como el anterior no figura en la literatura, fue preparado en forma similar a la descrita para el p-sulfamoil-benzoato de metilo<sup>(131)</sup>. Así, 2,795 g (13 mmoles) de ácido p-sulfamoilmetil benzoico (IV,  $R^1 = p\text{-COOH}$ ;  $R^2 = H$ ), 20 ml de metanol y 0,5 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado fueron calentados a reflujo durante 24 horas. Por enfriamiento se separaron cristales que fueron filtrados y lavados sucesivamente con metanol, solución acuosa de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  al 5% y agua. El producto obtenido se cristalizó de metanol y fue caracterizado por PF, IR, NMR y análisis elemental (Tablas VI y VIII).

- m-acetilamino-bencilsulfonamida (IV,  $R^1 = m\text{-NHAc}$ ;  $R^2 = H$ )

Se preparó a partir de m-nitro-bencilsulfonamida (IV,  $R^1 = \text{NHAc}$ ;  $R^2 = H$ ), siguiendo un método de acetilación reductiva que ha sido aplicado a nitrofenoles<sup>(132)</sup>. A una solución de 3,24 g (15 mmoles) de m-nitro-bencilsulfonamida en 160 ml de ácido acético glacial, se agregaron 1,6 ml (16 mmoles) de anhídrido acético rectificado y 160 mg de catalizador, Pd sobre C al 5%.

Se hidrogenó a una presión de 2 Atm en un aparato Parr; aproximadamente en una hora se consumió la cantidad calculada de hidrógeno y luego se dejó un tiempo adicional (alrededor de 1 hora) como control de que no había más absorción del gas. Se centrifugó para separar el catalizador y se evaporó la solución a presión reducida en rotativo. El residuo era un aceite muy viscoso que se purificó por recristalizaciones sucesivas de agua y de metanol rindiendo 53% de m-acetilamino-bencilsulfonamida, según figura en Tablas VI y VIII.

- p-nitro-bencilsulfonamida. (IV,  $R^1 = p\text{-NO}_2$ ;  $R^2 = H$ ; Tablas VI y VIII.

Este producto fue preparado siguiendo la descripción bibliográfica (122), por nitración de bencilsulfonamida con ácido nítrico (densidad 1,5). Se purificó cristalizando de ácido acético (p.f. 205 - 207; Rto = 23%). (Literatura: p.f. 203 - 204; Rto = 21,4%). Esta sulfonamida fue preparada además por el método general descripto previamente.

B) Bencilsulfonamidas IV con un sustituyente sobre el nitrógeno  
(Tabla VII)

Se obtuvieron siguiendo un método bibliográfico (129) en el que se introdujeron algunas variantes (a - c); este camino fue empleado para las sustancias nuevas y también para las que figuran en la literatura, aún las obtenidas por otro método.

Las preparaciones se condujeron con protección de la humedad y usando materiales, reactivos y solventes secados.

Las aminas utilizadas fueron de origen comercial excepto la metil amina de la que fue preparada una solución en tolueno por calentamiento (70-90°C) de una solución acuosa comercial de

metil amina (Fluka, pura); el gas desprendido se secó por pasaje a través de HONa y se hizo burbujear en tolueno; la solución así obtenida se tituló con solución acuosa de HCl 0,5 N.

Para la preparación de las sulfonamidas, se agregó en un lapso de 90 minutos, una solución de 10 mmoles del cloruro de bencilsulfonilo en benceno o tolueno (30 mL) sobre:

- variante\_a) una solución enfriada a 0°C y agitada magnéticamente de la amina (30 mmoles) en el mismo solvente (15-30 ml). La agitación se continuó luego 90 minutos a temperatura ambiente, calentándose finalmente 1 hora a 80°C. Se evaporó el solvente a presión reducida y al residuo se agregaron 20 ml de agua y solución de HCl acuoso 6 N, hasta viraje del indicador Rojo Congo. Se centrifugó, decantó el líquido y el residuo se lavó con agua fría hasta neutralidad al tornasol; se secó y se purificó por cristalización.
- variante\_b) una solución bencénica de la amina (20 mmoles en 20-25 ml) enfriada en baño de hielo y agitada magnéticamente, se siguió agitando 2 horas a temperatura ambiente y 6 horas más a 40°C. La suspensión obtenida se centrifugó, se decantó el líquido y el sólido residual se extrajo con benceno. Las fases bencénicas reunidas fueron lavadas sucesivamente con agua, solución de HCl acuoso 5%, agua, solución acuosa de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  5% y agua. Se secó sobre  $\text{CaCl}_2$  y se evaporó el solvente obteniéndose un producto crudo que fue purificado por cristalización.
- variante\_c) una solución agitada magnéticamente y enfriada a 0 - 5°C de 10 mmoles de la amina y 20 mmoles de trietilamina en benceno-tolueno (4 + 1; 20 - 25 ml). Terminado el agregado se calentó 1 - 5 horas a 80°C. Para el aislamiento se procedió como se describió anteriormente en la variante a).

En el caso de la N-p-nitrofenil-bencilsulfonamida se operó con tolueno como solvente y en solución muy diluída (volumen total 230 ml). La reacción se condujo agitando a temperatura ambiente durante 5 días. En estas condiciones suaves la reacción dio un buen rendimiento; en cambio, operando como en la literatura<sup>(130)</sup>, se obtuvo muy bajo rendimiento (11%) con formación de productos resinosos oscuros.

C) Bencilsulfonamidas IV con un sustituyente en el núcleo y otro en el nitrógeno

En estas preparaciones se utilizó solución de metilamina en tolueno obtenida según se detalló en B).

- N-metil-p-cloro-bencilsulfonamida (IV,  $R^1 = p\text{-Cl}$ ;  $R^2 = \text{CH}_3$ ).

Esta sustancia no figura en la literatura y se la preparó siguiendo la descripción hecha para las sulfonamidas anteriores (variante a) pero usando cloruro de p-cloro-bencilsulfonilo y metilamina como reactivos. El producto crudo obtenido tenía un buen p.f. (rendimiento 99%); fue purificado por cristalización de alcohol a p.f. constante 108 - 109°C; IR,  $\nu_{\text{N-H}}$  3290;  $\nu_{\text{SO}_2}$  1300 y 1120  $\text{cm}^{-1}$ . NMR, ver Tabla VIII.

Análisis.

Calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClNO}_2\text{S}$ : %C 43,74; %H 4,59; %N 6,38; %S 14,59; %Cl 16,14

Encontrado: %C 43,45; %H 4,66; %N 6,36; %S 14,58; %Cl 16,09

- N-metil-p-nitro-bencilsulfonamida (IV,  $R^1 = p\text{-NO}_2$ ;  $R^2 = \text{CH}_3$ )

Para preparar este producto descrito en la literatura<sup>(121)</sup> se partió de cloruro de p-nitrobencil-sulfonilo y metilamina,

y se procedió como en el caso anterior, aunque en lugar de calentar a 80°C se agitó 3 horas a temperatura ambiente. Así se obtuvo un rendimiento de 93% de producto crudo de p.f. 147 - 149°C (literatura<sup>(122)</sup> p.f. 143 - 145°C) que llegó a constante, 151 - 152°C, por cristalización de alcohol. Datos de NMR están incluidos en la Tabla VIII, IR,  $\nu_{\text{N-H}}$  3310;  $\nu_{\text{SO}_2}$  1320 y 1125  $\text{cm}^{-1}$ .

#### COMPUESTOS CARBONILICOS O SUS PRECURSORES

El s-trioxano de origen comercial (Fluka, puro) fue usado sin más purificación, lo mismo que el paraformaldehído (Chemo-USA).

El metilal (Kodak-et. blanca) fue purificado<sup>(133)</sup> por tratamiento con sodio y destilación fraccionada recogiendo un producto de p.e. 42,5°C (Indicado p.e. 41,5°C/754 Torr).

El benzaldehído comercial fue purificado de acuerdo a la literatura<sup>(134)</sup> y se rectificó recogiendo la fracción de p.e. 70 - 71°C/13 Torr (literatura<sup>(134)</sup> p.e. 69°C/16 Torr)

El paraldehído (Kodak-et. blanca) se purificó<sup>(134)</sup> por lavados con solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% seguidos de secado y rectificación; p.e. 122 - 123°C (Indicado p.e. 124°C).

El tricloroetanal fue obtenido a partir del hidrato de cloral (Duperial V.S.P.) según se indica en la literatura<sup>(135)</sup> por tratamiento con ácido sulfúrico concentrado y destilación; se separó la fracción de p.e. 95 - 97°C (Indicado p.e. 98°C).

#### MEDIO DE REACCION EN SULFONILAMIDOMETILACIONES

El ácido metansulfónico (AMS) usado como medio de reacción en algunas de las ciclizaciones era de origen comercial (Fluka, purísimo); en otros casos se usó ácido Fluka práctico previa destilación a presión reducida en corriente de nitrógeno. Se recogió la fracción de p.e. 125 - 127°C/0,04 Torr (literatura <sup>(74)</sup> p.e. 180°C/0,25 Torr).

Los ácidos trifluoroacético (TFA) y trifluorometansulfónico (ATFMS) eran comerciales puros (Fluka).

Por otra parte, los anhídridos acético y trifluorometansulfónico (anhídrido TFMS), Fluka purísimos, fueron rectificados, el segundo de pentóxido de fósforo <sup>(136)</sup>; p.e. 136 - 137°C y 80 - 83°C, respectivamente (Indicados: 138°C y 84°C, respectivamente).

En algunas reacciones se usó anhídrido TFMS preparado a partir del ATFMS y pentóxido de fósforo <sup>(136)</sup>. Por destilación fraccionada se recogió la fracción 78 - 82°C (rto. 77%). Este producto se destiló nuevamente de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (p.e. 81 - 83°C) (literatura <sup>(136)</sup> p.e. 84°C; rto. 83%).

En algunas ciclizaciones se empleó como solvente 1,2-dicloroetano (Fluka, purísimo), rectificado en el laboratorio, p.e. 82°C (Indicado p.e. 83°C) y conservado sobre molecular sieves 4 Å.

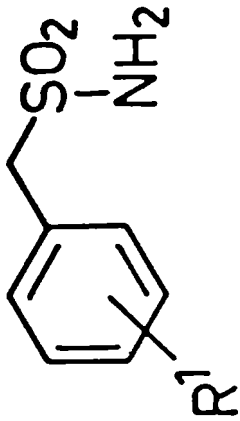


Tabla VI: Bencilsulfonamidas (IV) sustituidas en el núcleo (a)

R <sup>1</sup>	p.f. (°C)	Solvente de cristalización	Rendimiento (%)	IR (Nujol) ν <sub>NH<sub>2</sub></sub> ν <sub>SO<sub>2</sub></sub>	Análisis: % calculado (encontrado) C H N S	Lit e r a t u r a		
						p.f.(°C) (Solvente de cristaliz.)	Rendimiento (%)	Referencia
H	102-103	Acetato de etilo-Hexano	70	3370-3230 (varias bandas) 1320;1125		105 (H <sub>2</sub> O)		112
m-NO <sub>2</sub>	164-165	Alcohol	78	3400;3295 1320;1135		159 (H <sub>2</sub> O)		117
p-NO <sub>2</sub>	205-206	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	78	3365;3260 1300;1125		204 (H <sub>2</sub> O)		125
p-Cl	156-157	H <sub>2</sub> O	93	3370;3270 1300;1125		157 (H <sub>2</sub> O)		114
m-Cl	133-134	Alcohol 60%	50 (c)	3380;3270 1325;1120		128-129 (H <sub>2</sub> O)	50 (c)	120
o-Cl	108-109	H <sub>2</sub> O	33 (c)	3345;3255 1330;1140	40,88 3,92 6,81 (40,79) (3,97) (6,88)	90-91 (H <sub>2</sub> O)	32 (c)	120
m-CH <sub>3</sub>	163-164	Acetato de etilo	49 (c)	3360;3260 1320;1120	51,87 5,99 7,56 17,31 (51,94) (6,20) (7,53) (17,34)	142-143 (H <sub>2</sub> O)	11 (c)	120

Tabla VI (continuación): Bencilsulfonamidas (IV) sustituidas en el núcleo

R <sup>1</sup>	p.f. (°C)	Solvente de cristalización	Rendimiento (%)	IR (Nujol) ν <sub>NH<sub>2</sub></sub>	cm <sup>-1</sup> ν <sub>SO<sub>2</sub></sub> (b)	Análisis: % calculado (encontrado) C H N S	Literatura		
							p.f.(°C) (Solvente de cristaliz.)	Rto(%)	Referencia
$\text{p-C} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{O} \end{smallmatrix} \text{NH}_2 \text{(d)}$	243-244	CH <sub>3</sub> OH	47 (c)	3390-3190 (varias bandas)	1325;1135 (e)	44,85 4,70 13,08 14,97 (45,12) (5,00) (13,37) (14,91)			
p-COOH	274-275	Alcohol	96	3330;3230	1325;1130 (f)	44,64 4,22 6,51 14,90 (44,62) (4,50) (6,62) (15,05)			
$\text{p-C} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{O} \end{smallmatrix} \text{OCH}_3$	145-146	CH <sub>3</sub> OH	95	3320;3230	1345;1140 (g)	47,15 4,84 6,11 13,99 (47,42) (5,02) (6,12) (13,98)			
m-NHAc	189-190	CH <sub>3</sub> OH	53	3350;3290 3150 (ancha)	1315;1150 (h)	47,36 5,30 12,27 14,05 (47,60) (5,55) (12,13) (14,29)			

(a) Datos de espectros de NMR en Tabla VIII.

(b) La asignación de ν simétrico (banda de menor frecuencia) se ha hecho tentativamente tomando la absorción de mayor intensidad en la zona 1180-1100 cm<sup>-1</sup>, rango algo mayor que el indicado en la literatura.

(c) Rendimiento calculado respecto del sulfonato (II)

(d) Preparada a partir del producto de reacción de p-carboxibencilsulfonato de sodio y PCl<sub>5</sub> (Tabla V).

(e) La absorción en la zona de 3300 cm<sup>-1</sup> corresponde en parte a ν<sub>NH<sub>2</sub></sub> del grupo carboxamido; ν<sub>C=O</sub> 1655 cm<sup>-1</sup>

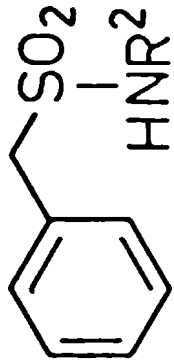
(f) ν<sub>OH</sub> 2660; 2550 cm<sup>-1</sup>; ν<sub>C=O</sub> 1690 cm<sup>-1</sup>.

(g) ν<sub>C=O</sub> 1710 cm<sup>-1</sup>.

(h) Las bandas en la región 3300 cm<sup>-1</sup> corresponden a ν<sub>N-H</sub> de ambas funciones amidas; ν<sub>C=O</sub> 1670 cm<sup>-1</sup>.



Tabla VII: Bencilsulfonamidas (IV) N-sustituídas (a)



R <sup>2</sup>	Va- rian- te	p.f. (°C)	Solvente de cristalización	Rto %	IR (Nujol) cm <sup>-1</sup>  ν <sub>HN</sub> ν <sub>SO<sub>2</sub></sub> (b)	Análisis: % calculado (encontrado)  C      H      N      S	L i t e r a t u r a		
							p.f. (°C) (Solvente de crictalización)	Rto. %	Referen- cias
Metil	a	108-109	Acetato de etil- lo-hexano	90	3290   1300;1110		108-109 (Acetato de etilo li- groína)		121 122
Etíl	a	64-65	Et <sub>2</sub> O	84			65-66 (Et <sub>2</sub> O-ligroína)		122
Isopropil	b	101-102	iso-PrOH	86	3280   1300;1115	56,32   7,09   6,57   15,01 (56,30) (7,34) (6,30) (14,70)			
n-butíl	b	96-97	iso-PrOH	89	3230   1310;1135	58,13   7,54   6,16   14,08 (58,21) (7,55) (6,16) (14,32)			
t-butíl	b	107-108	iso-PrOH	69			107,5-109,5 (Alcohol 50%)	94	126
Fenil	b	102-103	iso-PrOH	78			103,5 (Alcohol-agua)		116
Bencil	a	146-147	Alcohol	97			145-146 (Alcohol)	62	121 127

Tabla VII (continuación): Bencilsulfonamidas (IV) N-sustituídas (a)

R <sup>2</sup>	Va- rian- te	p.f.(°C)	Solvente de cristalización	Rto &	IR (Nujol) cm <sup>-1</sup> ν <sub>HN</sub> ν <sub>SO<sub>2</sub></sub> (b)	Análisis: % calculado (encontrado) C      H      N      S	L i t e r a t u r a		
							p.f(°C) (Solvente de cristalización)	Rto &	Referen- cias
2-fenetil	c	93-95	Alcohol	54	3290    1305;1120		93-94 (Alcohol)	36	128 <sup>(c)</sup>
p-tolil	c	112-114	Alcohol	89			113 (Alcohol-agua)		116
p-clorofenil	<sup>*</sup> b	110-111	Alcohol	75			110 (Alcohol-agua)		129
p-nitrofenil	c	158-159	Alcohol 40%	58	3230    1330;1160		155 (Alcohol-agua)		130

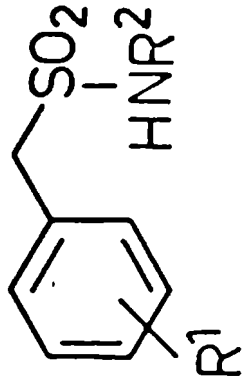
\* Se calentó 24 horas a 40°C.

(a) Datos de espectros NMR de las sulfonamidas nuevas en Tabla VIII.

(b) La asignación de ν simétrico (banda de menor<sub>1</sub> frecuencia) se ha hecho tentativamente tomando una absorción de mayor intensidad en la zona 1180 - 1100 cm<sup>-1</sup>, rango algo mayor que el indicado en la literatura.

(c) Obtenida por una vía muy diferente.

Tabla VIIIFspectros de NMR de bencilsulfonamidas IV (a)



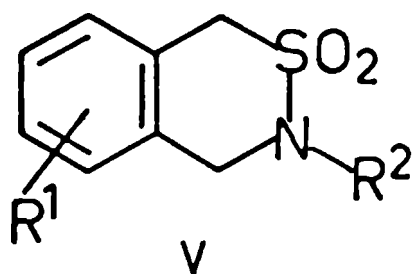
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Solvente	S-CH <sub>2</sub>	S-NH ó S-NH <sub>2</sub>	H-aromáticos	Otras señales
H	H	CDCl <sub>3</sub>	4,26 (s; 2H)	5,70 (s, ancho; 2H)	7,37 (s; 5H)	
m-NO <sub>2</sub>	H	DMSO-d <sub>6</sub>	4,45 (s; 2H)	6,88 (s; 2H) (b)	7,43-8,43 (m; 4H)	
p-NO <sub>2</sub>	H	DMSO-d <sub>6</sub>	4,44 (s; 2H)	6,94 (s; 2H) (b)	7,85 y 8,22 (dos d, J = 9Hz; 2H c/u) (d)	
p-Cl	H	DMSO-d <sub>6</sub>	4,23 (s; 2H)	6,79 (s; 2H) (b)	7,39 (s; 4H)	
m-Cl	H	TFA	4,50 (s; 2H)		7,30-7,53 (m; 4H)	
o-Cl	H	CDCl <sub>3</sub>	4,51 (s; 2H)	6,19 (s, ancho; 2H)	7,17-7,66 (m; 4H)	
m-CH <sub>3</sub>	H	TFA	4,48 (s; 2H)		7,26 (s; 4H)	2,35 (s; 3H; CH <sub>3</sub> )
p-C(=O)NH <sub>2</sub>	H	DMSO-d <sub>6</sub>	4,33 (s; 2H)	6,86 (s; 2H) (b)	7,43 y 7,89 (dos d; J = 8Hz; 6H) (c) (d)	

Tabla VIII (continuación): Espectros de NMR de bencilsulfonamidas IV<sup>(a)</sup>

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Solvente	S-CH <sub>2</sub>	S-NH ó S-NH <sub>2</sub>	H-aromáticos	Otras señales
p-COOH	H	DMSO-d <sub>6</sub>	4,37 (s; 2H)	6,92 (s; 2H) (b)	7,51 y 7,97 (dos d; J = 8 Hz; 2H c/u) (d)	13,1 (ancha; 1H; COOH)
p-C(=O)OCH <sub>3</sub>	H	DMSO-d <sub>6</sub>	4,36 (s; 2H)	6,92 (s; 2H) (b)	7,53 y 7,99 (dos d; J = 8 Hz; 2H c/u) (d)	3,87 (s; 3H; O-CH <sub>3</sub> )
m-NHAc	H	DMSO-d <sub>6</sub>	4,23 (s; 2H)	6,86 (s; 2H) (b)	7,0 - 7,76 (m; 4H)	2,05 (s; 3H; CH <sub>3</sub> ); 10,03 (s; 1H; C-NH)
H	isopropil	TFA	4,40 (s; 2H)		7,29 (s; 5H)	1,25 (d; J=6,6 Hz; 6H; gem-di-CH <sub>3</sub> ); 3,56 (m; 1H; C-H)
H	n-butil	TFA	4,44 (s; 2H)		7,36 (s; 5H)	0,94 (t deformado; 3H; CH <sub>3</sub> ); 3,16 (t; J=6,6 Hz; 2H; N-CH <sub>2</sub> ); 1,26-1,75 (m; 4H; C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C)
p-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Acetona-d <sub>6</sub>	4,52 (s; 2H)	6,07 (ancha; 1H) (b)	7,74 y 8,26 (dos d; J = 8,6 Hz; 2H c/u) (d)	2,74 (d; J=5Hz; 3H; N-CH <sub>3</sub> ; con D <sub>2</sub> O: s; 3H)
p-Cl	CH <sub>3</sub>	CDCl <sub>3</sub>	4,17 (s; 2H)	5,97 (ancha; 1H) (b)	7,34 (s; 4H)	2,63 (d; J=5Hz; 3H; N-CH <sub>3</sub> ; con D <sub>2</sub> O: s; 3H)

(a) Valores en δ (ppm) respecto de TMS como standard interno. (c) Señal de C-NH<sub>2</sub> sumergida que se intercambia con D  
(b) Desaparece por intercambio con D mediante adición de D<sub>2</sub>O. (d) Los δ dados no son calculados sino medidos en el  
centro de los dobletes.

A. REACCIONES DE CICLIZACION PARA OBTENER LAS BENZOTIAZINAS V  
EMPLEANDO S-TRIOXANO COMO FUENTE DE FORMALDEHIDO



Estas reacciones fueron conducidas en medio ácido fuerte, usándose a lo largo de este trabajo distintas técnicas operatorias (técnicas de ciclización C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>) procurando hacer más o menos enérgicas las condiciones de reacción.

Se operó a 35°C en un tubo de reacción con standard, usando tapón de teflon y agitación magnética. En todos los casos este material, así como también las sulfonamidas de partida, fueron secados a 56°C y presión reducida (1-10 Torr).

Técnica C<sub>1</sub><sup>(1)</sup>: Las condiciones que se describen a continuación fueron usadas más corrientemente en este trabajo, por lo que las denominaremos en adelante técnica standard.

A 1 mmol de la sulfonamida se agregaron 3 mL de AMS, se tapó y se agitó hasta tener una solución límpida; en los casos en los que la sulfonamida era parcialmente soluble se agitó un máximo de 10 minutos. Se agregaron luego 30 mg (1/3 mmol) de s-trioxano disueltos en 1 mL de TFA. Se agitó a 35°C durante 30 minutos. Transcurrido dicho lapso se enfrió a 0°C y la mezcla de reacción se vertió, mientras se agitaba, sobre una mezcla de 20 g de hielo molido y 10 mL de cloroformo. La fase orgánica fue separada en ampolla de decantación y se lavó una vez con

5 mL de agua helada, dos veces con 5 mL de solución acuosa de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  al 5% (verificando reacción alcalina al tornasol en líquidos del segundo lavado). La solución clorofórmica se filtró a través de algodón con una delgada capa de sulfato de magnesio anhidro y el filtrado límpido se secó sobre el mismo desecante. Luego de filtrar se evaporó el solvente a presión reducida en rotativo, agregando al final 1 mL de metanol para favorecer la eliminación del cloroformo. El producto obtenido fue secado hasta peso constante a 40-56°C a una presión de 1-10 Torr.

Para cada caso particular se indicará en la respectiva descripción el posterior aislamiento y purificación del o los productos obtenidos.

Técnica C<sub>2</sub>: Como está indicado en la técnica precedente, se preparó una solución o suspensión de la sulfonamida (1 mmol) en 3,75 mL de AMS. Se agregaron luego 0,16 mL (0,1 mmol) de anhídrido TFMS; éste permaneció insoluble apareciendo al detener la agitación como un aceite en el fondo del tubo. Se adicionaron 30 mg (1/3 de mmol) de s-trioxano disueltos en 0,25 mL de 1,2-dicloroetano y se agitó a 35°C durante 3 horas. Procediendo como se describió en C<sub>1</sub> se llegó a obtener un material crudo, con el que se trabajó como se indica en cada ejemplo para las etapas de aislamiento y purificación.

Técnica C<sub>3</sub>: En un tubo de reacción se colocaron 1 mmol de la sulfonamida, 30 mg (1/3 de mmol) de s-trioxano y 3 mL de 1,2-dicloroetano. Se agitó hasta disolución o durante 10 minutos para sulfonamidas poco solubles. Haciendo uso de una pipeta y

a través de una torunda de algodón seco se agregó gota a gota, mientras se continuaba la agitación, 1 mL de ATFMS; luego se adicionaron 0,16 ml (1 mmol) de anhídrido TFMS observándose que la mezcla estaba formada por 2 capas líquidas que quedaron hasta el final de la reacción. Se continuó la agitación a 35°C durante 3 horas. Luego de enfriar el tubo a 0°C se prosiguió como en las técnicas precedentes.

Técnica C<sub>4</sub><sup>(49)</sup>: Inicialmente se preparó, como en C<sub>3</sub>, una solución o suspensión de la sulfonamida y s-trioxano en 3,6 mL de 1,2-dicloroetano. Se agregaron luego, a través de una torunda de algodón seco, 0,4 mL de AMS en aproximadamente 2 minutos, se dejó 15 minutos agitando y se adicionó 0,1 mL (1 mmol) de anhídrido acético y se continuó agitando 4 horas a 35°C. La mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo y se transvasó a una ampolla de decantación lavando dos veces con 1 mL de 1,2-dicloroetano. Se hicieron sucesivos lavados con agua helada (2 x 5 mL) y solución acuosa de CO<sub>3</sub>HNa al 5% (uno o dos lavados con 5 mL hasta que la fase acuosa fue alcalina al tornasol).

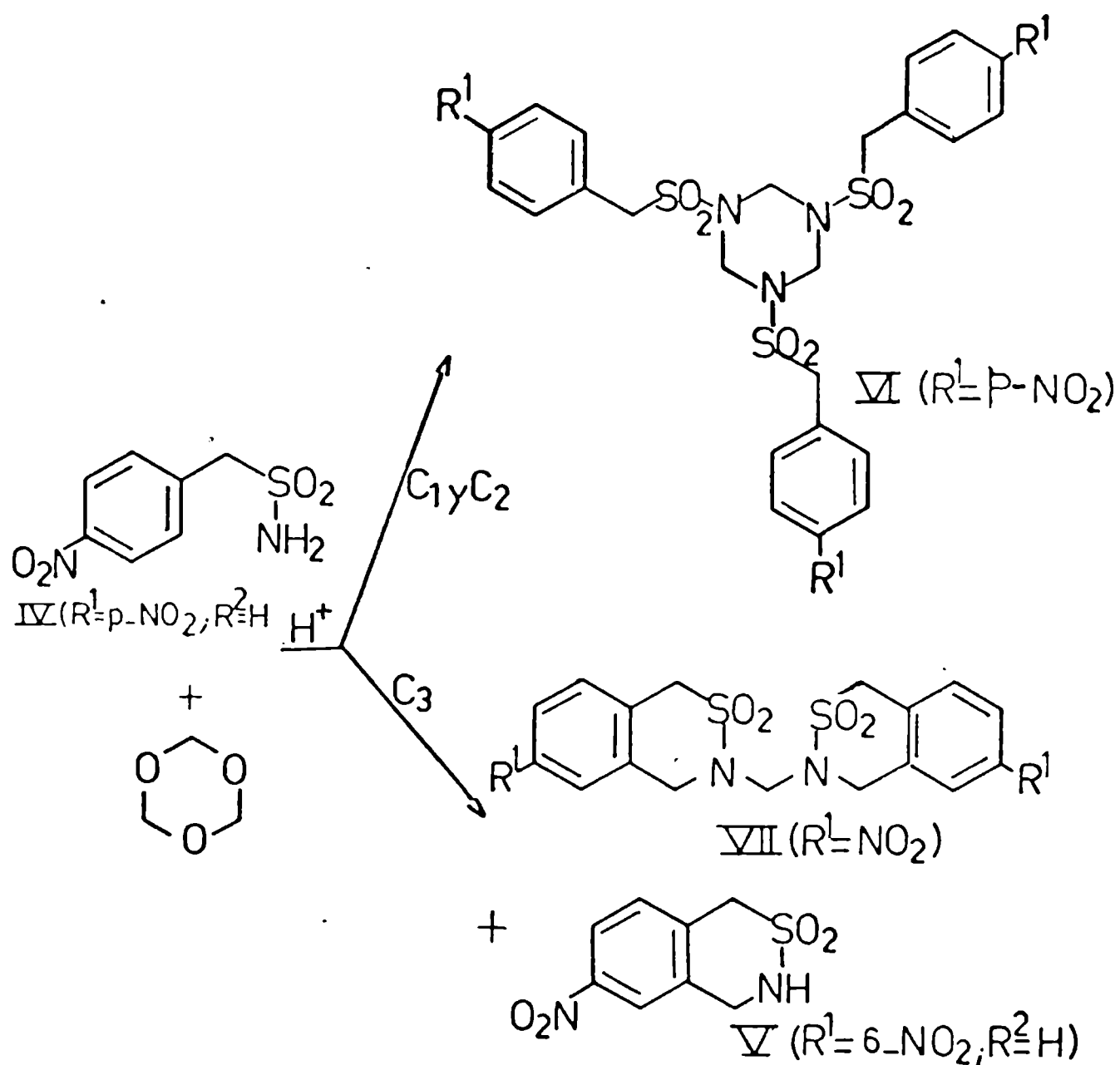
Como se describió en C<sub>1</sub>, la fase orgánica se secó sobre SO<sub>4</sub>Mg anhidro, se evaporó el solvente a presión reducida y el producto crudo se secó a peso constante (56°C/1-10 Torr).

Datos de aislamiento y purificación figuran en cada caso en particular.

Las benzotiazinas (V) obtenidas en las ciclizaciones fueron caracterizadas por punto de fusión, datos analíticos y espectroscópicos. Las absorciones en el IR que se dan en el

texto son las  $\nu_{\text{NH}}$  y  $\nu_{\text{SO}_2}$ ; estas últimas en algunos casos tienen carácter tentativo debido a la presencia de más de una banda intensa en la región. Se incluyen las figuras con los correspondientes espectros de NMR.

Ciclización de p-nitro-bencilsulfonamida (IV,  $R^1 = p\text{-NO}_2$ ;  $R^2 = \text{H}$ )





a) Con el empleo de la técnica standard  $C_1$  se observó que luego de 10 minutos de agitación IV ( $R^1 = p\text{-NO}_2$ ;  $R^2 = H$ ) estaba sólo parcialmente disuelta en el AMS. Al agregar la solución del s-trioxano se formó inmediatamente una suspensión lechosa, la que permaneció sin cambios hasta el final de la reacción. Por dilución con hielo-cloroformo y subsiguiente centrifugación para romper la emulsión quedaron tres fases: acuosa, sólida y clorofórmica. De esta última sólo se obtuvo un residuo insignificante (2 mg).

El sólido encontrado en la interfase se separó y se lavó con 5 mL de agua, solución acuosa de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  al 5% (2 x 5 mL) y agua (2 x 5 mL). Secado a peso constante se obtuvieron 220 mg de un sólido que cristalizado de N,N-dimetilformamida (DMF) rindió 68% de la nueva 1,3,5-tris-(p-nitro-bencilsulfonyl)-perhidro-1,3,5-triazina, VI ( $R^1 = p\text{-NO}_2$ ), de p.f. 293-294°C (desc.).

IR,  $\nu_{\text{N-H}}$  no presenta absorción;  $\nu_{\text{SO}_2}$  1355 y 1140  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR (80 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  4,78 y 4,89 (dos s, algo superpuestos en la base, cada uno 6H; tres  $\text{CH}_2\text{S}$  y tres  $\text{CH}_2\text{N}$ , respectivamente); 8,26 y 7,62 (dos d,  $J = 6,6$  Hz; cada uno seis H, simplifícadamente tomado como sistema AB, seis H-aromáticos orto al  $\text{NO}_2$  y seis H-aromáticos restantes, respectivamente).

Análisis:

Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_{12}\text{S}_3$ : %C 42,10; %H 3,53; %N 12,27; %S 14,05

Encontrado: %C 42,27; %H 3,80; %N 12,10; %S 13,90

EM En razón de la muy baja volatilidad de VI ( $R^1 = p\text{-NO}_2$ ) se usó la técnica<sup>(137)</sup> con agregado de  $\text{ClNH}_4$ . No se detectó  $\text{M}^+$  y el pico de mayor m/z observado fue 228.

- b) Aplicando la técnica  $C_2$ , durante el curso de la reacción y el aislamiento se observó lo mismo que en a).

El sólido cristalizado de DMF proporcionó 69% de VI ( $R^1 = p\text{-NO}_2$ ) cuya identidad con la muestra obtenida arriba fue probada por coincidencia de los p.f. y principalmente por comparación de sus absorciones en el IR. Esta preparación se repitió prolongando el tiempo de reacción a 24 horas. Las observaciones y resultados fueron prácticamente coincidentes; rendimiento de VI ( $R^1 = p\text{-NO}_2$ ), 66%, identificado como en el caso precedente. Otra modificación que se intentó fue seguir la técnica  $C_2$  pero calentando a  $75^\circ\text{C}$  durante 24 horas. El insoluble del medio de reacción fue disminuyendo progresivamente y transcurridas 18 horas se tenía una solución límpida, de color pardo, que se mantuvo así hasta el final. La misma se vertió sobre hielo-cloroformo no apareciendo en este caso ningún producto insoluble. La fase clorofórmica en tanto dejó un residuo de sólo 9 mg.

- c) Empleando la técnica  $C_3$  se observó que la sulfonamida (IV,  $R^1 = p\text{-NO}_2$ ;  $R^2 = \text{H}$ ) permanecía prácticamente insoluble en el 1,2-dicloroetano, pero al agregar el ATFMS comenzaba a disolverse, obteniéndose pocos minutos después una solución límpida. No se observaron cambios hasta el final de la reacción, ni tampoco aparición de precipitado al agitar la solución con hielo-cloroformo.

Por evaporación de los extractos clorofórmicos se obtuvo un producto crudo (sólido pardo claro) cuyo análisis cromatográfico en capa delgada de alúmina mostró la presencia de varias manchas, tres de ellas de mayor intensidad.

El fraccionamiento se efectuó por columna usando como adsorbente

100 veces el peso de la muestra de alúmina (tipo 506 C - pH  $6 \pm 0,5$ , Actividad II). Para eluir la mezcla se comenzó con cloroformo, siguiendo luego con una mezcla de cloroformo-acetato de etilo (1 + 1); por último, las fracciones finales fueron eluidas con acetato de etilo solo. Por reunión de fracciones analizadas por cromatografía en capa delgada de alúmina se obtuvieron 3 componentes principales.

El primero en eluir fue un sólido blanco amarillento, que fue cristalizado de acetonitrilo para dar N,N'-metilen-bis-(6-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido) VII ( $R^1 = NO_2$ ) de p.f.  $266 - 267^\circ C$  (desc.), rendimiento 24%, que no está descripto en la literatura, por lo que fue además caracterizado por datos espectroscópicos y analíticos.

IR,  $\nu_{N-H}$  no presenta absorción;  $\nu_{SO_2}$  1320 o 1340 y 1140  $cm^{-1}$ .  
NMR (80 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  4,67 (s; 4H; dos S-CH<sub>2</sub>); 4,92 y 4,96 (dos s, superpuestos en la base; 6 H en total; N-CH<sub>2</sub>-N y dos Ar-CH<sub>2</sub>-N); 7,30 - 7,66 (m; 2 H; H-aromáticos) 8,03 - 8,38 (m; 4 H; H-aromáticos en posición orto respecto al NO<sub>2</sub>)

Análisis:

Calculado para C<sub>17</sub> H<sub>16</sub> N<sub>4</sub> O<sub>8</sub> S<sub>2</sub>: %C 43,59; %H 3,44; %N 11,96

%C 43,86; %H 3,60; %N 12,11

EM Debido a la muy baja volatilidad, el espectro de VII ( $R^1 = p-NO_2$ ) se registró con agregado <sup>(137)</sup> de ClNH<sub>4</sub>. No se observó M<sup>+</sup> y el pico de mayor m/z fue 241.

A continuación se eluyó un producto sólido blanco, que fue también cristalizado de acetonitrilo, rindiendo la nueva 6-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido, V ( $R^1 =$

= 6-NO<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = H) de p.f. 222-223°C; rendimiento 31%.

IR,  $\nu_{\text{N-H}}$  3230 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{\text{SO}_2}$  1320 y 1130 cm<sup>-1</sup>

NMR (acetona-d<sub>6</sub>),  $\delta$  4,51 (s; 2H; S-CH<sub>2</sub>); 4,75 (d, J = 5,5 Hz;

2 H; N-CH<sub>2</sub>; con D<sub>2</sub>O : s); 6,62 (s ancho; 1H; N-H; con

D<sub>2</sub>O : señal que desaparece); 7,48 (d, J = 6,6 Hz; 1H; a-

romático H-8); 8,0 - 8,23 (m; 2H; aromático H-5 y H-7)

(Figura 1)

Análisis:

Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: %C 42,10; %H 3,53; %N 12,28; %S 14,05

Encontrado: %C 41,98; %H 3,46; %N 12,02; %S 14,25

EM, M<sup>+</sup> 228 m/z (intensidad relativa 5%)

De las fracciones eluídas finalmente se obtuvo un sólido blanco amarillento que fue cristalizado de ácido acético, (rendimiento 11%), e identificado como la bencilsulfonamida de partida, IV (R<sup>1</sup> = p-NO<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = H) por p.f. y p.f. mezcla.

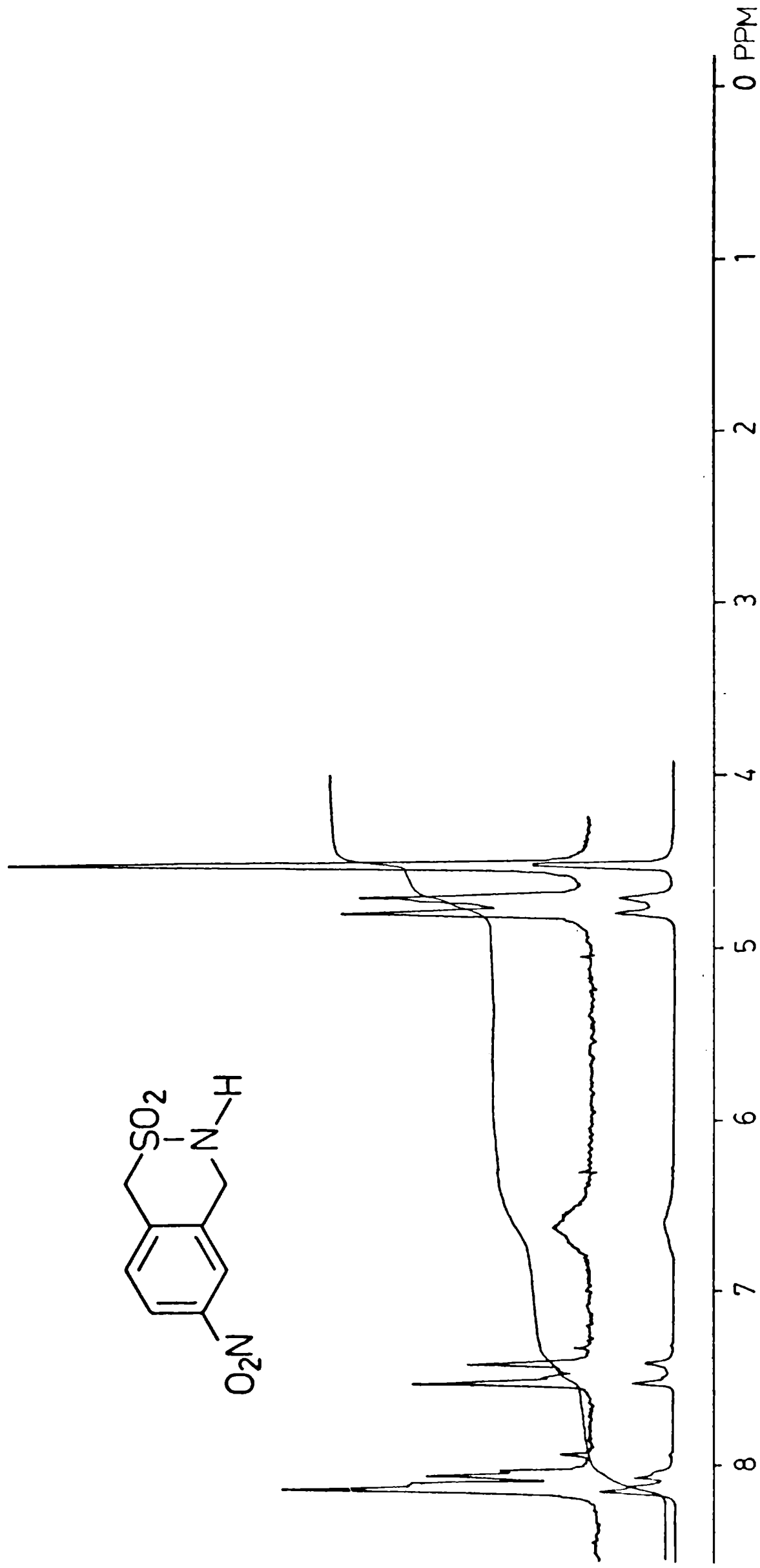
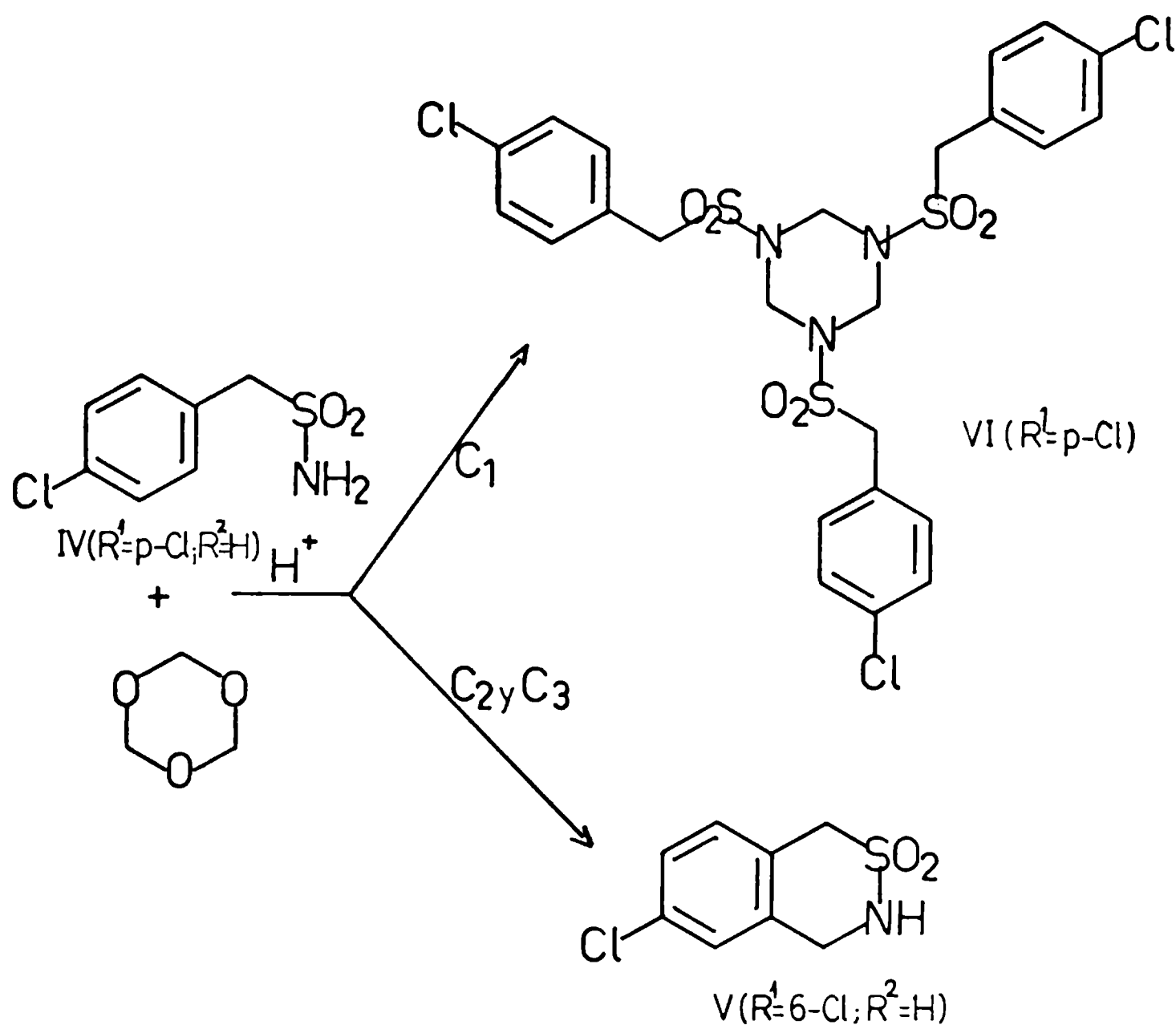


Figura 1: Espectro de <sup>1</sup>H-NMR (80 MHz) de 6-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido (V, R<sup>1</sup> = 6-NO<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> = H) en acetona-d<sub>6</sub>.

Ciclización de p-cloro-bencilsulfonamida (IV,  $R^1 = p\text{-Cl}$ ;  $R^2 = H$ )



- a) Operando en condiciones standard (técnica  $C_1$ ) apenas agregada la solución de s-trioxano en TFA a la solución límpida de la sulfonamida en AMS, se formó una suspensión blanca que incluso por momentos dificultó la agitación. El insoluble suspendido era poco soluble en cloroformo de ahí que transcurridos los 30 minutos de reacción se hizo una variante en el aislamiento. Se enfrió la mezcla a  $0^\circ\text{C}$ , se agregaron 20 g de hielo molido y

luego de 1 hora en heladera agitando periódicamente, se filtró por Schott. El precipitado se lavó con agua helada (2 x 5 mL), solución acuosa de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  al 5% (3 x 5 mL) y nuevamente con agua (2 x 5 mL). El sólido blanco obtenido se cristalizó de nitrómetano dando 1,3,5-tris-(p-cloro-bencilsulfonil)-perhidro-1,3,5-triazina, VI ( $\text{R}^1 = \text{p-cloro}$ ), sustancia nueva de p.f. 256-258°C; rendimiento 86%.

IR, no tiene banda de N-H;  $\nu_{\text{SO}_2}$  1340 y 1155  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR (acetona absoluta),  $\delta$  4,56 (s; 6 H; tres S- $\text{CH}_2$ ); 4,95 (s; 6 H; tres N- $\text{CH}_2$ ); 7,46 (s; 12 H; H-aromáticos).

Análisis:

Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$ : %C 44,14; %H 3,70; %N 6,43; %S 14,73; %Cl 16,29

Encontrado %C 44,26; %H 3,74; %N 6,60; %S 14,93; %Cl 16,48

EM no se detectó el  $\text{M}^+$  de VI ( $\text{R}^1 = \text{p-Cl}$ ); pico de mayor m/z a 400.

Conduciendo la reacción en igual forma pero prolongando el tiempo de la misma se observó progresiva disolución del sólido hasta quedar, luego de 1 hora y media, una solución límpida. Se continuó la reacción hasta completar 3 horas y se hizo el aislamiento según está detallado en la técnica  $\text{C}_1$ .

Al agitar la solución ácida con la mezcla hielo-cloroformo se observó que la fase clorofórmica tenía sólido en suspensión; eliminada la fase acuosa, la mezcla de la fase orgánica con el sólido en suspensión se lavó como está descrito en la técnica  $\text{C}_1$ . Por centrifugación se separó el insoluble (blanco grisáceo, 117 mg) de la solución clorofórmica que dio un producto crudo (sólido oscuro, 110 mg) que según cromatografía en capa delgada no contiene el compuesto VI ( $\text{R}^1 = \text{p-Cl}$ ). Este producto crudo por cristalización de cloroformo rindió 37 mg de 6-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido, V ( $\text{R}^1 = 6\text{-Cl}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ )

impura, de bajo p.f.. El análisis por cromatografía en ca  
pa fina mostró una mancha principal coincidente en su des-  
plazamiento con una muestra pura (ver más adelante) de V  
( $R^1 = 6\text{-Cl}$ ;  $R^2 = \text{H}$ ) y además una mancha débil de menor  $R_f$ ;  
por otro lado, el IR de esta muestra impura fue esencial-  
mente coincidente con el de la muestra pura. Del sólido  
blanco grisáceo separado de la fase clorofórmica (117 mg)  
fue aislada por cristalización de acetonitrilo una sustan-  
cia de p.f. 215 - 217°C (desc.).

Hasta el presente no se ha resuelto su estructura.  
Se disponen de algunos datos analíticos y espectroscópicos  
que sugieren una estructura dimérica del tipo VII ( $R = \text{Cl}$ )  
o similar.

- b) La reacción se llevó a cabo en este caso siguiendo la téc-  
nica  $C_2$ . La sulfonamida resulta completamente soluble en  
el AMS, no apareciendo insoluble en ningún momento de la  
reacción. El producto crudo, sólido que fue cristalizado  
de cloroformo rindió 47% de 6-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-ben-  
zotiazina-2,2-dióxido V ( $R^1 = 6\text{-Cl}$ ;  $R^2 = \text{H}$ ), no descripta  
en la bibliografía; p.f. 126 - 127°C.



IR,  $\nu_{\text{N-H}}$  3270  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{SO}_2}$  1320 y 1135  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  4,28 (s; 2H; S- $\text{CH}_2$ ); 4,40-5,05 (m; 3H; N- $\text{CH}_2$  y NH; con  $\text{D}_2\text{O}$ : 4,55; s; 2H; N- $\text{CH}_2$ ); 6,85-7,43 (m; 3H; H-aromáticos). (Figura 2).

Análisis:

Calculado para  $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClNO}_2\text{S}$ : %C 44,14; %H 3,71; %N 6,43; %S 14,73; %Cl 16,29

Encontrado %C 44,30; %H 3,90; %N 6,44; %S 14,66; %Cl 16,55

EM,  $\text{M}^+$  217 m/z (intensidad relativa 13%)

Reduciendo el tiempo de reacción de 3 horas a media hora se observó al agitar la mezcla final de reacción con hielo-clorof<sub>o</sub>rmo la aparición de un sólido que se procesó junto con la fase clorofórmica efectuándose los lavados correspondientes. Separado el sólido, de la fase clorofórmica se obtuvo por evaporación un producto crudo que se cristalizó de cloroformo. Así se obtuvo V ( $\text{R}^1 = \text{p-Cl}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ), p.f. 126-127°C; rendimiento 38% que fue identificada con la sustancia obtenida previamente por p.f. y p.f. mezcla y coincidencia de los espectros infrarrojos.

El insoluble en cloroformo fue cristalizado de acetonitrilo, p.f. 216-217°C, rendimiento 21 mg; este producto resultó idéntico al de p.f. 215 - 217°C obtenido en a) en base a comparación de los espectros infrarrojos.

- c) Al emplear la técnica  $\text{C}_3$  la sulfonamida IV ( $\text{R}^1 = \text{p-Cl}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ) se disolvió parcialmente en el dicloroetano y su disolución fue

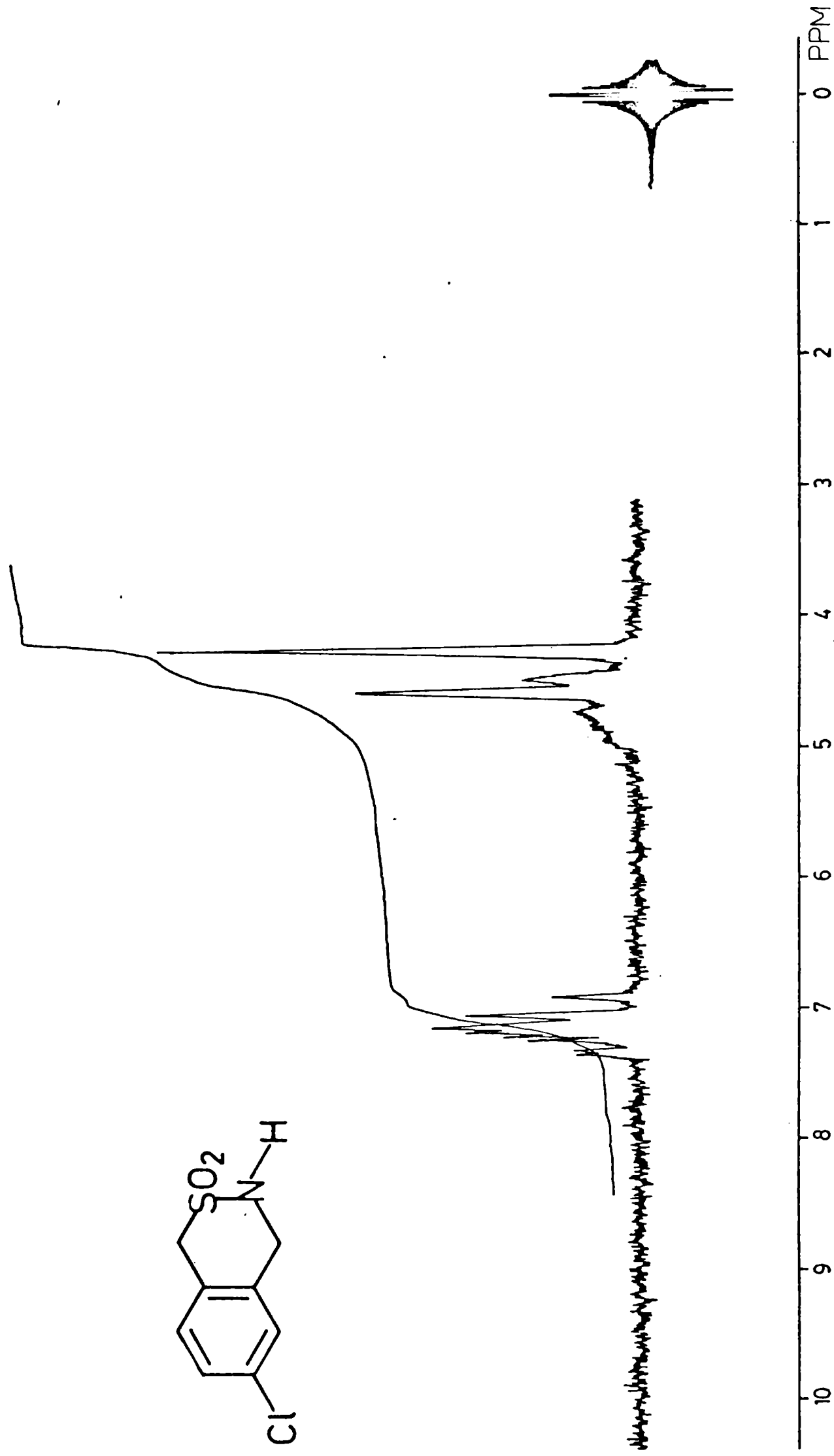


Figura 2: Espectro de  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz) de 6-cloro-1H-3,4-dihidro-2,2-dióxido (V,  $\text{R}^1 =$   
= 6-Cl;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ) en  $\text{CDCl}_3$ .

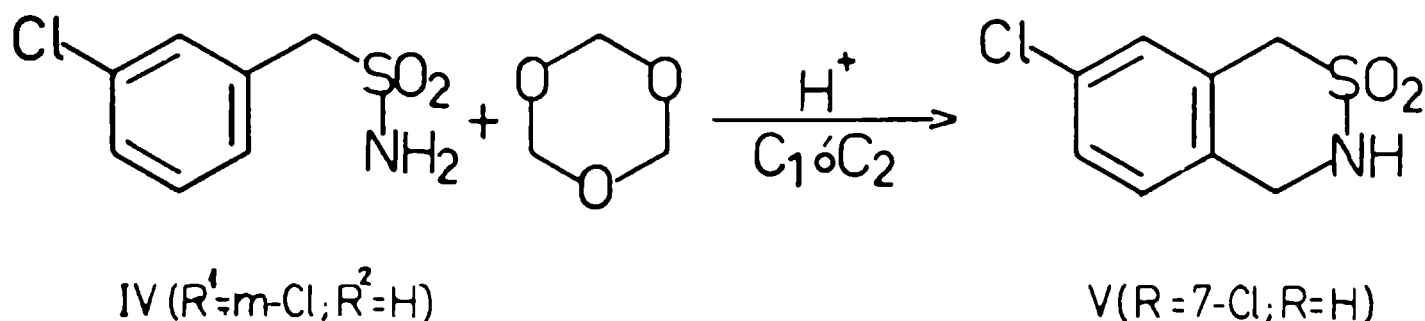
total por agregado de tan solo 0,3 mL de ATFMS. Durante la reacción la solución tomó color pardo rojizo, pudiendo observarse al detener la agitación la separación de dos fases líquidas limpias. Operando tal como se indica en la descripción general se llegó a un producto crudo, sólido blanco amarillento, que fue cristalizado de cloroformo rindiendo V ( $R^1 = 6\text{-Cl}$ ;  $R^2 = \text{H}$ ) de p.f. 127-128°C; rendimiento 85%. La identidad con el producto obtenido en b) fue demostrada por p.f. , p.f. mezcla y comparación de sus espectros IR.

- d) Como medio ácido se usó ácido metansulfónico mezclado con  $\text{P}_2\text{O}_5$  (10:1 p/p) que en la literatura <sup>(74)</sup> ha sido empleado para acilación intramolecular y para transposición de Beckmann. En un tubo de reacción bien seco se pesaron 565 mg ( $\sim 4$  mmol) de pentóxido de fósforo, se adicionaron 3,4 mL de AMS, y se agitó magnéticamente hasta que la disolución fue total (1 hora y media). Se agregaron entonces 205 mg (1 mmol) de la sulfonamida IV ( $R^1 = p\text{-Cl}$ ;  $R^2 = \text{H}$ ). Se continuó agitando obteniéndose al cabo de 10 minutos una solución límpida sobre la que se adicionaron 30 mg (1/3 de mmol) de s-trioxano disuelto en 0,25 mL de 1,2-dicloroetano; se agitó 3 horas a 35°C. Transcurridos 10 min. se formó turbidez o un precipitado blanco, que comenzó a disminuir para finalmente desaparecer. No se observaron otros cambios hasta el final de la reacción.
- La solución límpida resultante se vertió agitando sobre 15 mL de agua a 15°C, formándose una suspensión blanca. El tubo de reacción se lavó con dicloroetano (2 x 1 mL). La suspensión reunida con los líquidos de lavado se agitó 15 minutos y se extrajo con 10 mL de cloroformo. La fase orgánica con sólido en

suspensión, luego de separar la fase acuosa, fue lavada sucesivamente con 5 mL de agua y con solución acuosa de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  al 5% (2 x 5 mL). El insoluble fue separado por centrifugación y secado a peso constante en tambor de vacío. Se cristalizó de acetonitrilo rindiendo 87 mg de un sólido blanco fino, p.f.  $215 - 217^\circ\text{C}$  (desc.), cuya identidad con el producto del mismo p.f. obtenido precedentemente en a) fue demostrada por p.f. mezcla y comparación de sus espectros infrarrojos.

Los extractos clorofórmicos fueron secados sobre sulfato de magnesio anhidro y evaporados dejando un residuo sólido oscuro que fue cristalizado de cloroformo. Como en el caso precedente a) (AMS-TFA/3 horas) se obtuvo la 6-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido, V ( $\text{R}^1 = 6\text{-Cl}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ) impura, de bajo p.f.,  $112 - 120^\circ\text{C}$ , que por cromatografía en capa fina presentó una mancha principal de igual movilidad que V ( $\text{R}^1 = 6\text{-cloro}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ) pura; además, los IR de ambas muestras son prácticamente coincidentes.

Ciclización de m-cloro-bencilsulfonamida (IV,  $\text{R}^1 = m\text{-Cl}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ )



a) Técnica  $C_1$ . Durante el transcurso de la reacción la solución límpida se tornó algo opalescente. Se llegó a un producto crudo, sólido amarillento, que fue cristalizado de cloroformo para dar la nueva 7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido, V ( $R^1 = 7\text{-Cl}$ ;  $R^2 = \text{H}$ ) de p.f. 119 - 120°C; rendimiento 49%

IR,  $\nu_{\text{N-H}}$  3260  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{SO}_2}$  1350 y 1125  $\text{cm}^{-1}$ .

IR (KBr) ver Figura 3; "pattern" de sustitución bencénica 1,2,4.

NMR (TFA),  $\delta$  4,50 (s; 2H; S-CH<sub>2</sub>); 4,68 (s; 2H; N-CH<sub>2</sub>); 6,93 - 7,44 (m; 3H; H-aromáticos). (Figura 4).

#### Análisis

Calculado para  $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClNO}_2\text{S}$ : %C 44,14; %H 3,71; %N 6,43; %S 14,73; %Cl 16,29  
%C 44,02; %H 3,89; %N 6,68; %S 14,68; %Cl 16,55

b) A efectos de comparación, la reacción fue practicada también siguiendo la técnica  $C_2$ . El producto crudo fue un sólido pardo verdoso con aspecto de resina, que fue cristalizado de cloroformo obteniéndose igual que antes la 7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido, V ( $R^1 = 7\text{-Cl}$ ;  $R^2 = \text{H}$ ) de p.f. 119 - 120°C; rendimiento 49%.

El p.f., p.f. mezcla y la superposición de los espectros IR demostraron que este producto era idéntico al obtenido en a).

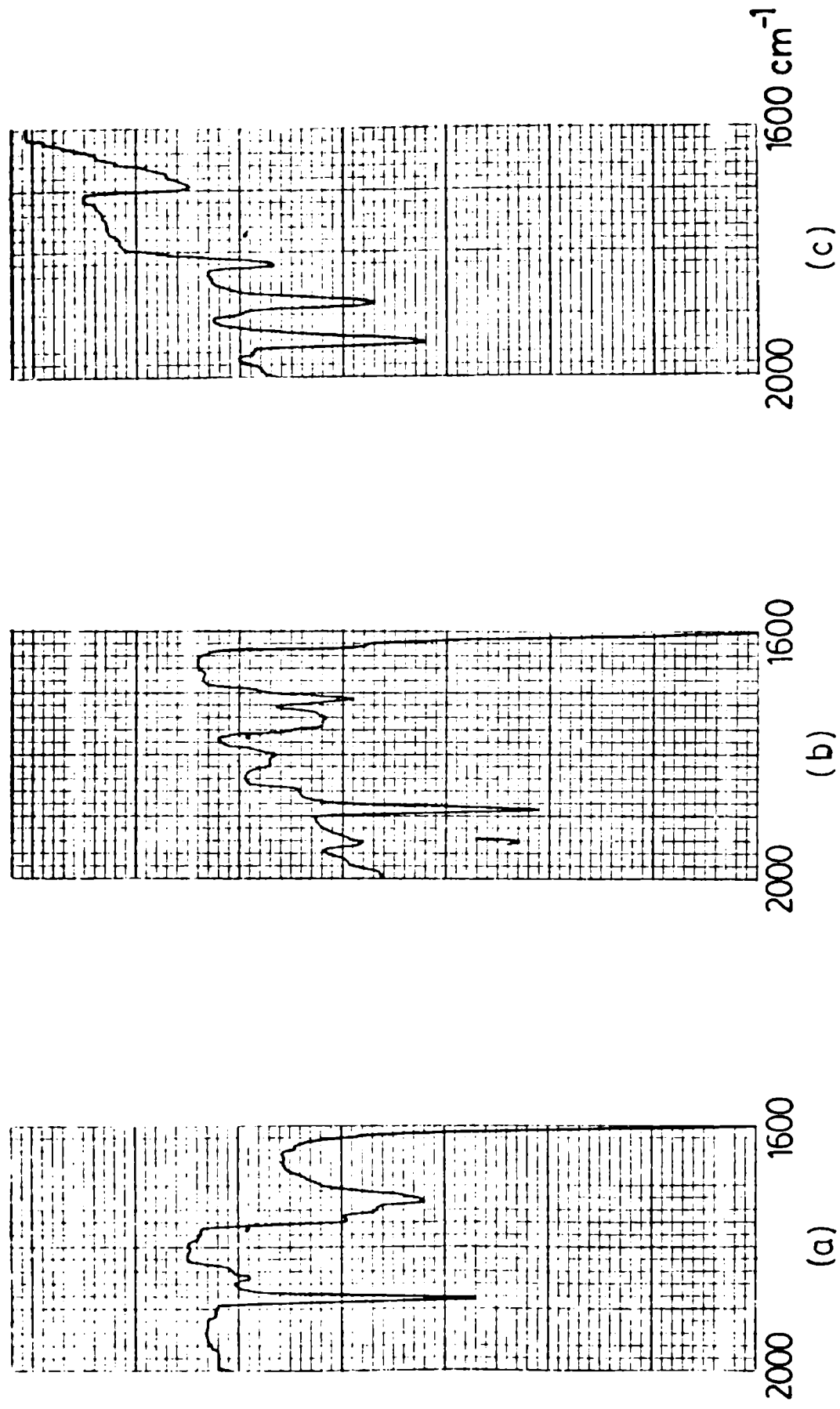


Figura 3: Espectro IR en KBr (125 mg) de la sustancia (15 mg): V, R<sup>1</sup> = 6-Cl; R<sup>2</sup> = H (a); V, R<sup>1</sup> = 7-Cl; R<sup>2</sup> = H (b); V, R<sup>1</sup> = 8-Cl; R<sup>2</sup> = H (c)

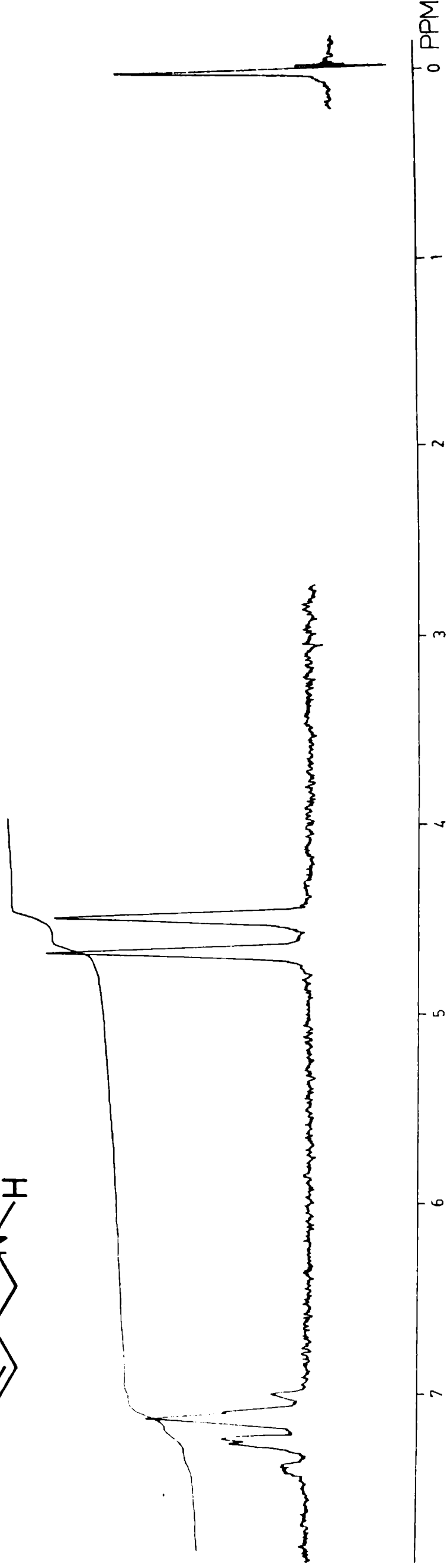
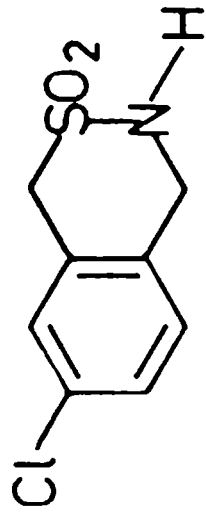
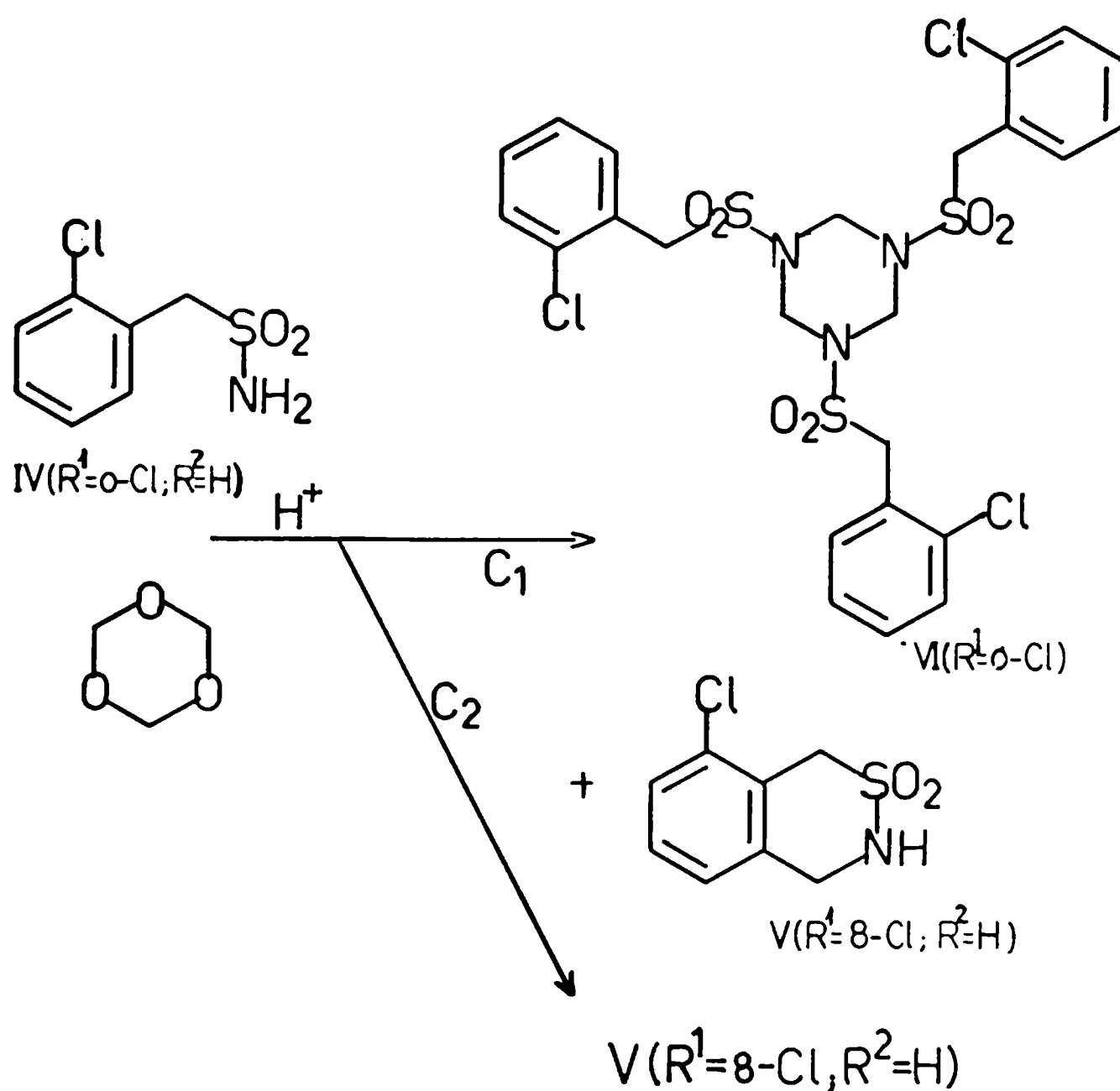


Figura 4: Espectro de  $^1\text{H}$ -NMR (60 MHz) de 7-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido (V,  $\text{R}^1 =$   
 $= 7\text{-Cl}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ) en ácido trifluoroacético.

Ciclización de o-cloro-bencilsulfonamida (IV,  $R^1 = o\text{-Cl}$ ;  $R^2 = H$ )



- a) Se practicó en primer lugar la técnica standard,  $C_1$ . Al agregar la solución de s-trioxano en TFA sobre la solución límpida de IV ( $R^1 = o\text{-Cl}$ ;  $R^2 = H$ ) en AMS se produjo un precipitado blanco que se mantuvo hasta el final de la reacción. Al mezclar con hielo-cloroformo, el agregado de 5 mL de este último permitió disolver una pequeña cantidad de sólido que quedaba en la interfase. El producto crudo era un sólido blanco amarillento cuyo análisis en capa delgada de silicagel mostró una mancha intensa a  $R_F$  aproximadamente 0,35, observándose también otras manchas de muy baja intensidad.



Se efectuó el fraccionamiento por columna de silicagel (100 veces el peso de la muestra) usando cloroformo para eluir. Las fracciones fueron analizadas por cromatografía de capa delgada de  $\text{SiO}_2$  obteniéndose dos productos. El que fue eluido primero fue un sólido blanco que por cristalización de acetonitrilo rindió 70% de la nueva 1,3,5-(o-cloro-bencilsulfonil)-perhidro-1,3,5-triazina, VI ( $\text{R}^1 = \text{o-Cl}$ ) de p.f. constante 254-255°C.

IR,  $\nu_{\text{N-N}}$  no presentaba absorción;  $\nu_{\text{SO}_2}$  1340 y 1140  $\text{cm}^{-1}$   
NMR (80 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  4,73 (s; 6H; S- $\text{CH}_2$ ); 4,92 (s; 6H; N- $\text{CH}_2$ ) 7,25-7,65 (m; 12H; H-aromáticos)

#### Análisis

Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{Cl}_3\text{S}_3\text{O}_6$ : %C 44,14; %H 3,70; %N 6,44; %Cl 16,29; %S 14,73  
Encontrado: %C 44,06; %H 3,96; %N 6,63; %Cl 16,43; %S 14,57

En segundo término se eluyó un aceite viscoso (5 mg) que fue cristalizado de metanol para dar la 8-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido, V ( $\text{R}^1 = 8\text{-Cl}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ) cuyo espectro infrarrojo fue idéntico al del producto obtenido en b).

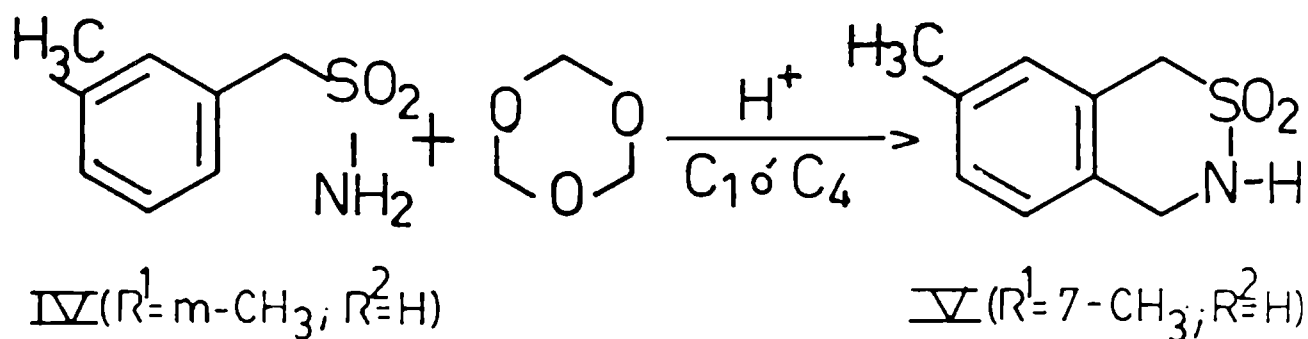
- b) Operando según  $\text{C}_2$ , al agregar la solución de s-trioxano en 1,2-dicloroetano apareció un precipitado blanco que fue disminuyendo para llegar a una solución límpida luego de 1 hora. Al verter la mezcla de reacción sobre hielo-cloroformo, quedó algo de sólido que se disolvió completamente adicionando 10 mL más de cloroformo. El producto crudo obtenido de los extractos orgánicos reunidos fue cristalizado de metanol rindiendo la 8-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido, V ( $\text{R}^1 = 8\text{-Cl}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ), no descripta previamente, p.f. 165 - 166°C, rto. 77%.

IR,  $\nu_{\text{N-H}}$  3285  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{SO}_2}$  1320 y 1130  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR (Acetona- $\text{d}_6$ ),  $\delta$  4,30 (s; 2H; S- $\text{CH}_2$ ); 4,61 (d, deformado; 2H; N- $\text{CH}_2$ ; con  $\text{D}_2\text{O}$  : s); 6,50 (s, ancho; 1H; N-H; con  $\text{D}_2\text{O}$ : señal que desaparece); 7,23-7,50 (m; 3H; H-aromáticos) (Figura 5)

#### Análisis

Calculado para  $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClNO}_2\text{S}$ : %C 44,14; %H 3,71; %N 6,43; %S 14,73; %Cl 16,29  
 %C 44,37; %H 4,00; %N 6,48; %S 14,65; %Cl 16,46

Ciclización de m-metil-bencilsulfonamida (IV,  $\text{R}^1 = \text{m-CH}_3$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ )



a) Se operó de acuerdo a la técnica standard  $\text{C}_1$  llegándose a un producto crudo, sólido blanco amarillento que en cromatografía en capa delgada mostró a  $\text{R}_\text{F}$  0,4 una mancha intensa acompañada por otras dos débiles, una de  $\text{R}_\text{F}$  mayor y otra de  $\text{R}_\text{F}$  menor.

Intentos de purificación por cristalización o sublimación no dieron buenos resultados por lo que se hizo una columna de silicagel (130 veces el peso de la muestra) eluyendo al principio con una mezcla de tolueno - acetato de etilo (9:1) y luego aumentando progresivamente la proporción del último; las fracciones fueron analizadas por capa delgada de silicagel.

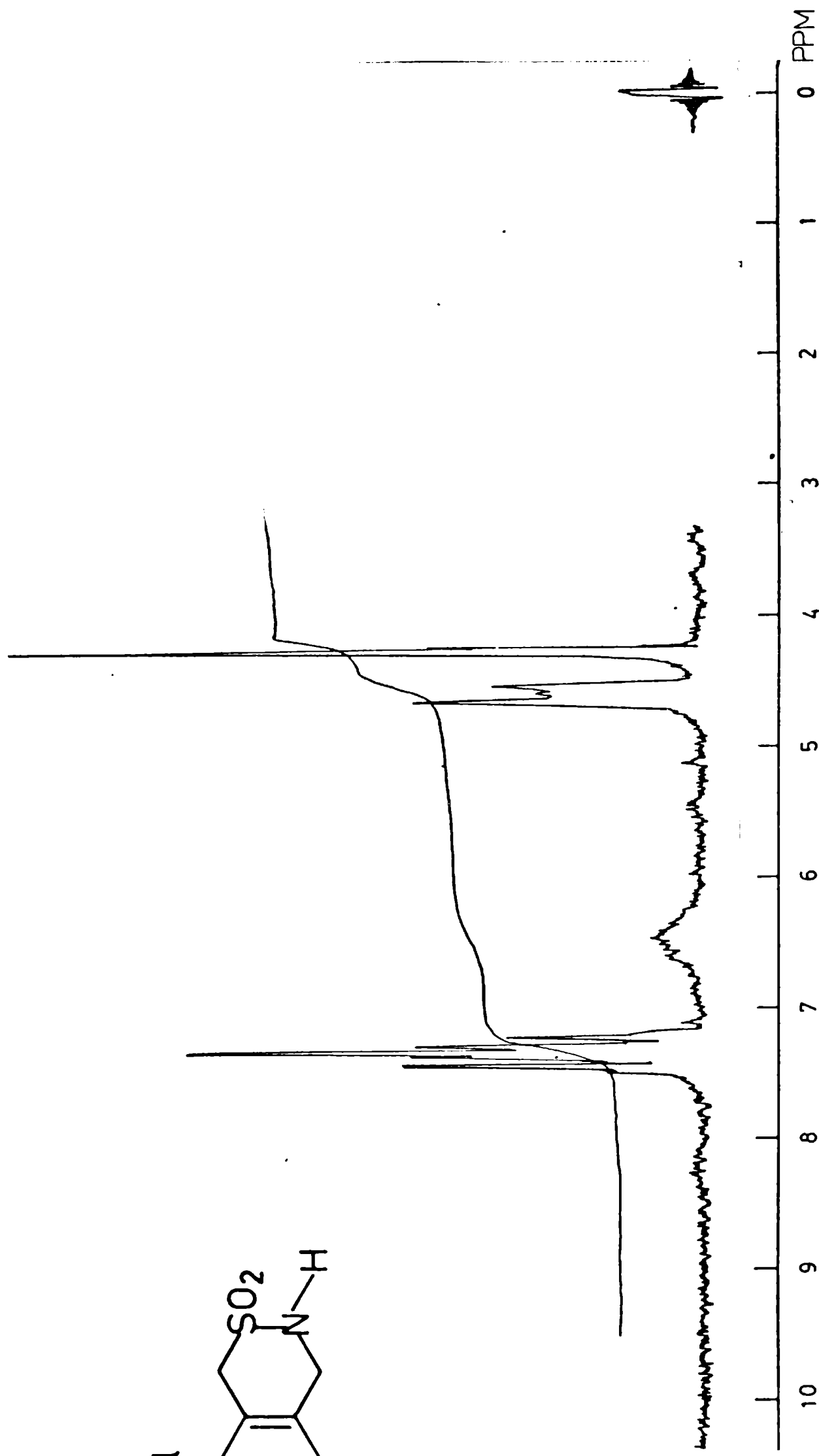
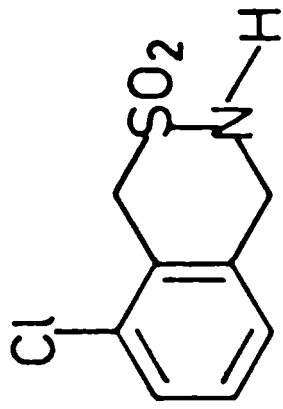


Figura 5: Espectro de  $^1\text{H}$ -NMR (60 MHz) de 8-cloro-1H-3,4-dihidro-2,2-di6xido (V,  $\text{R}^1 =$   
 $= 8\text{-Cl}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ) en acetona- $\text{d}_6$ .

Eluyeron al principio unos pocos miligramos de una sustancia no identificada y luego un producto que fue cristalizado de alcohol obteniéndose la nueva 7-metil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido, V ( $R^1 = 7\text{-CH}_3$ ;  $R^2 = \text{H}$ ), p.f. 118 - 119°C, rto. 40%.

IR,  $\nu_{\text{N-H}}$  3275  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{SO}_2}$  1325 y 1130  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  4,20 (s; 2H; S- $\text{CH}_2$ ); 4,47 (s; N- $\text{CH}_2$ ; superpuesto en su base con N-H, area total 3H; con  $\text{D}_2\text{O}$ : s; 2H); 6,81 (s; 1H; aromático H-8) y 7,00 (s; 2H; aromáticos H-5 y H6) (Figura 6)

#### Análisis

Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ : %C 54,80; %H 5,62; %N 7,10; %S 16,26

Encontrado: %C 54,80; %H 5,89; %N 7,26; %S 16,18

- b) Siguiendo la técnica  $\text{C}_4$ , la sulfonamida IV ( $R^1 = m\text{-CH}_3$ ;  $R^2 = \text{H}$ ) poco soluble en dicloroetano se disolvió rápidamente al agregar el ácido metansulfónico. El producto crudo (189 mg) que era un sólido pardo claro fue cristalizado de benceno rindiendo 44% de V ( $R^1 = 7\text{-CH}_3$ ;  $R^2 = \text{H}$ ) que se identificó por p.f., p.f. mezcla y espectro IR con la muestra obtenida en a).

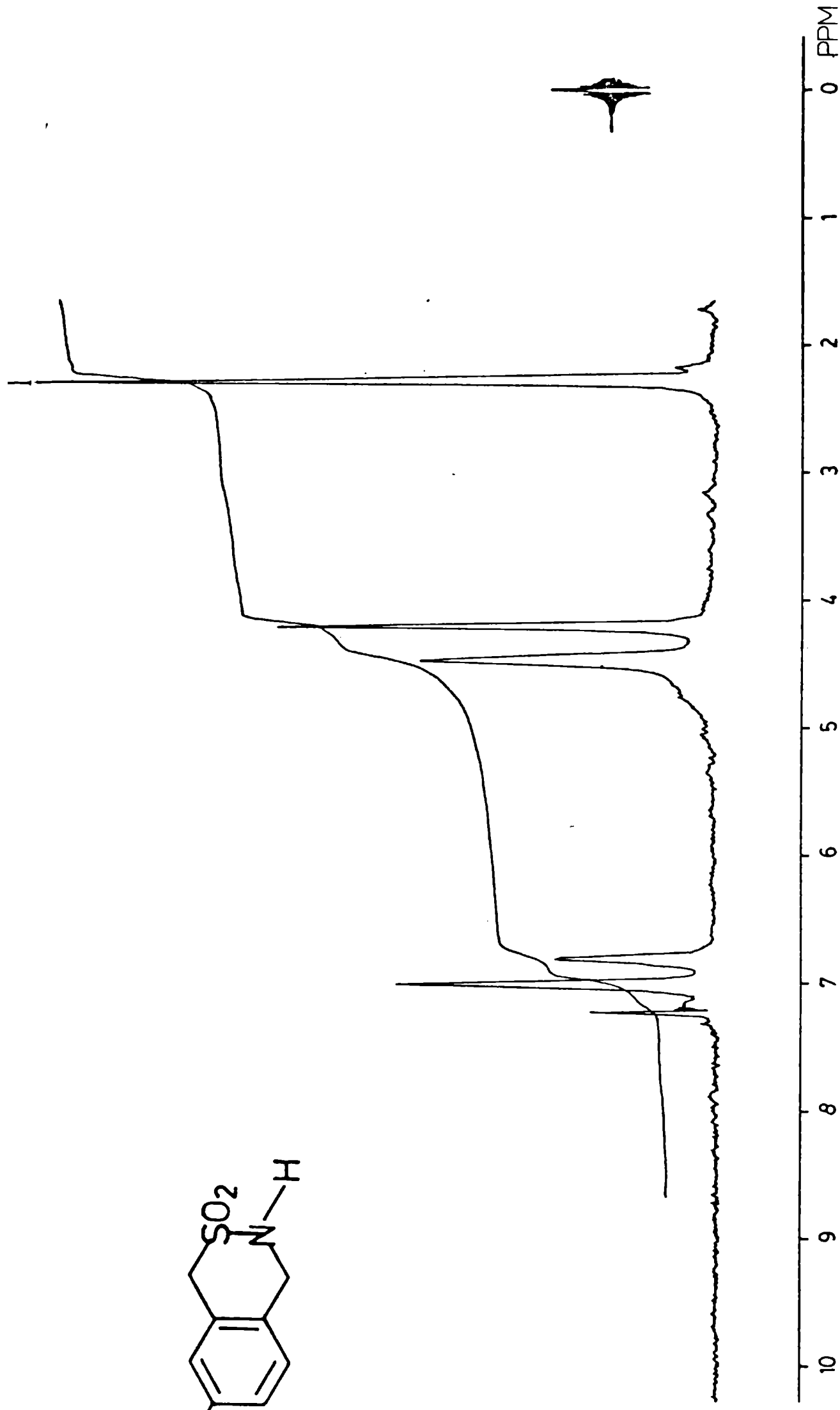
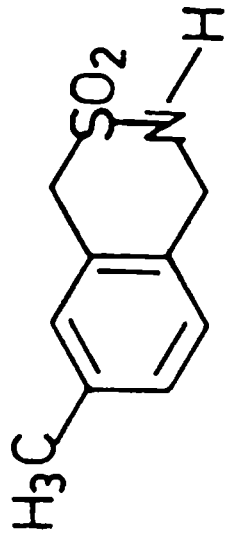
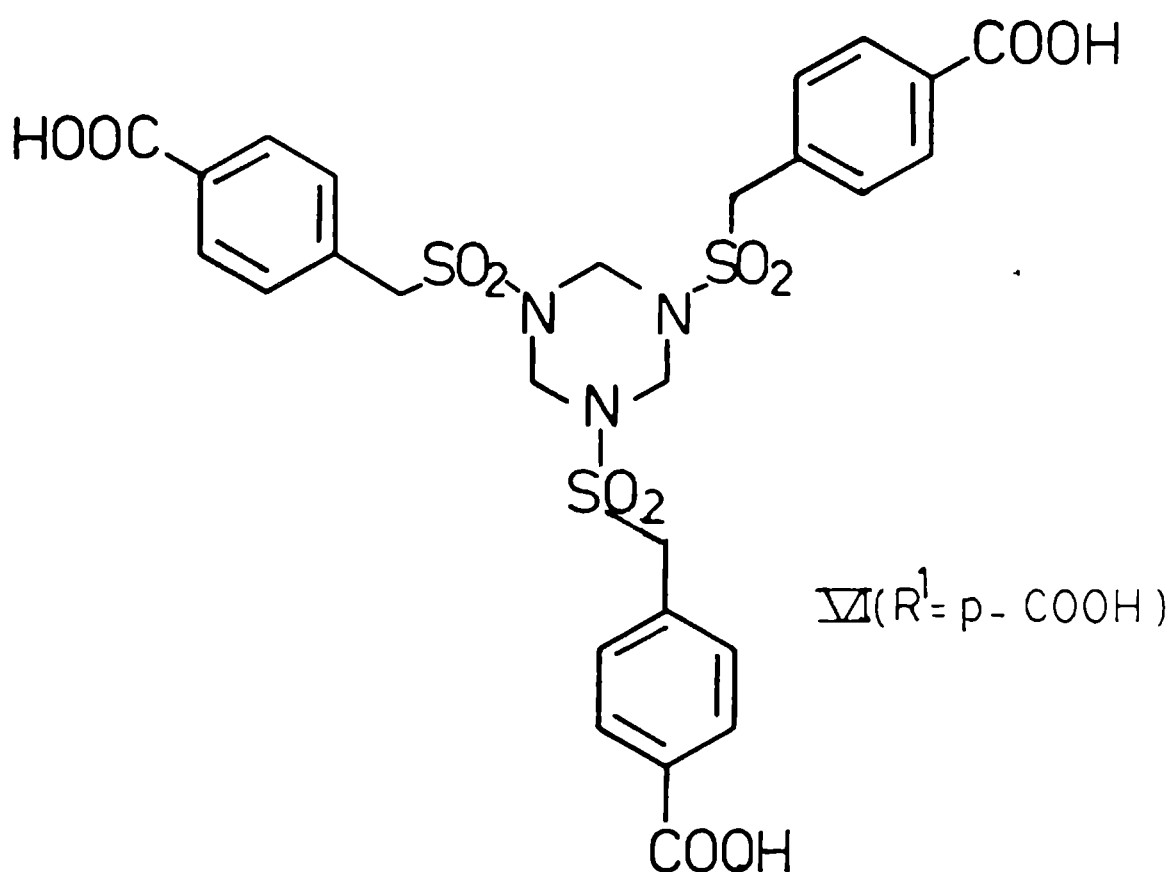
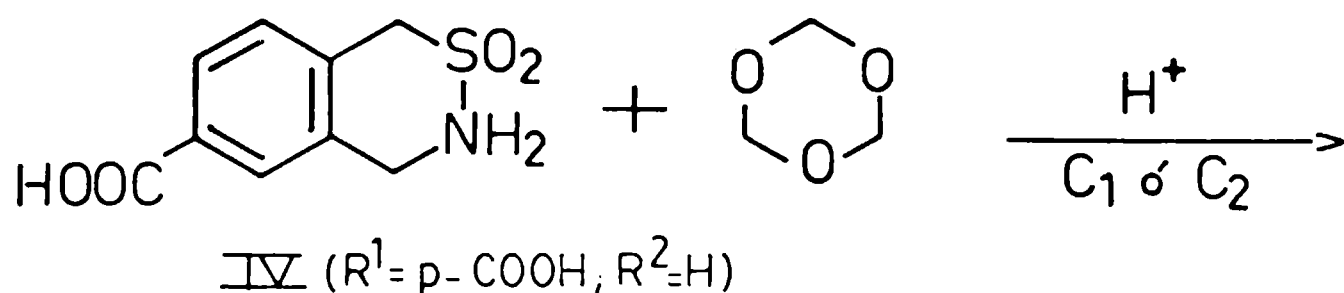


Figura 6: Espectro de  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz) de 7-metil-1H-3,4-dihidro-2,2-dióxido (V,  $\text{R}^1 = 7\text{-CH}_3$ ;

$\text{R}^2 = \text{H}$ ) en  $\text{CDCl}_3$ .

Ciclización de ácido p-sulfamoilmetil-benzoico (p-carboxi-ben-  
cilsulfonamida) (IV,  $R^1 = p\text{-COOH}$ ;  $R^2 = H$ )



a) Empleando la técnica standard ( $C_1$ ) se observó que la sulfonamida IV ( $R^1 = p\text{-COOH}$ ;  $R^2 = H$ ) era prácticamente insoluble en AMS; un par de minutos después de agregar el s-trioxano en TFA se tuvo una solución límpida. Casi inmediatamente se formó un precipitado blanco caseoso que permaneció sin cambios hasta el final.

Al agitar la mezcla de reacción con hielo-cloroformo, fue necesario centrifugar debido a la formación de emulsión,

quedando entonces un sólido blanco entre las fases acuosa y clorofórmica; una vez separada la fase acuosa, se lavaron juntos el sólido y la fase orgánica 4 veces con 5 mL de agua fría cada vez, omitiéndose el lavado con solución de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  por la presencia de la función carboxílica. La fase clorofórmica fue separada y secada sobre sulfato de magnesio anhidro, no dejando residuo por evaporación.

El sólido blanco por su parte, fue secado a peso constante y cristalizado de N,N-dimetilformamida-alcohol rindiendo 98% de la nueva 1,3,5-tris-(p-carboxi-bencilsulfonil)-perhidro-1,3,5-triazina, VI ( $\text{R}^1 = \text{p-COOH}$ ), de p.f. 288-290°C (desc.) que fue caracterizada además por espectroscopía infrarroja, de NMR y análisis elemental.

IR,  $\nu_{\text{N-H}}$  no presenta absorción;  $\nu_{\text{C=O}}$  1685  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{SO}_2}$  1345 y 1140 ó 1125  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  4,69 y 4,87 (dos s, superpuestos en la base; cada uno 6H; tres  $\text{S-CH}_2$  y tres  $\text{N-CH}_2$ , respectivamente); 8,02 y 7,48 (dos d,  $J = 9$  Hz; cada uno 6H; simplifícadamente tomado como sistema AB, seis H-aromáticos orto al  $-\text{COOH}$  y seis H-aromáticos restantes, respectivamente).

Análisis:

Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}_3$ : %C 47,57; %H 3,99; %N 6,17; %S 14,11

Encontrado: %C 47,57; %H 4,25; %N 6,36; %S 14,18

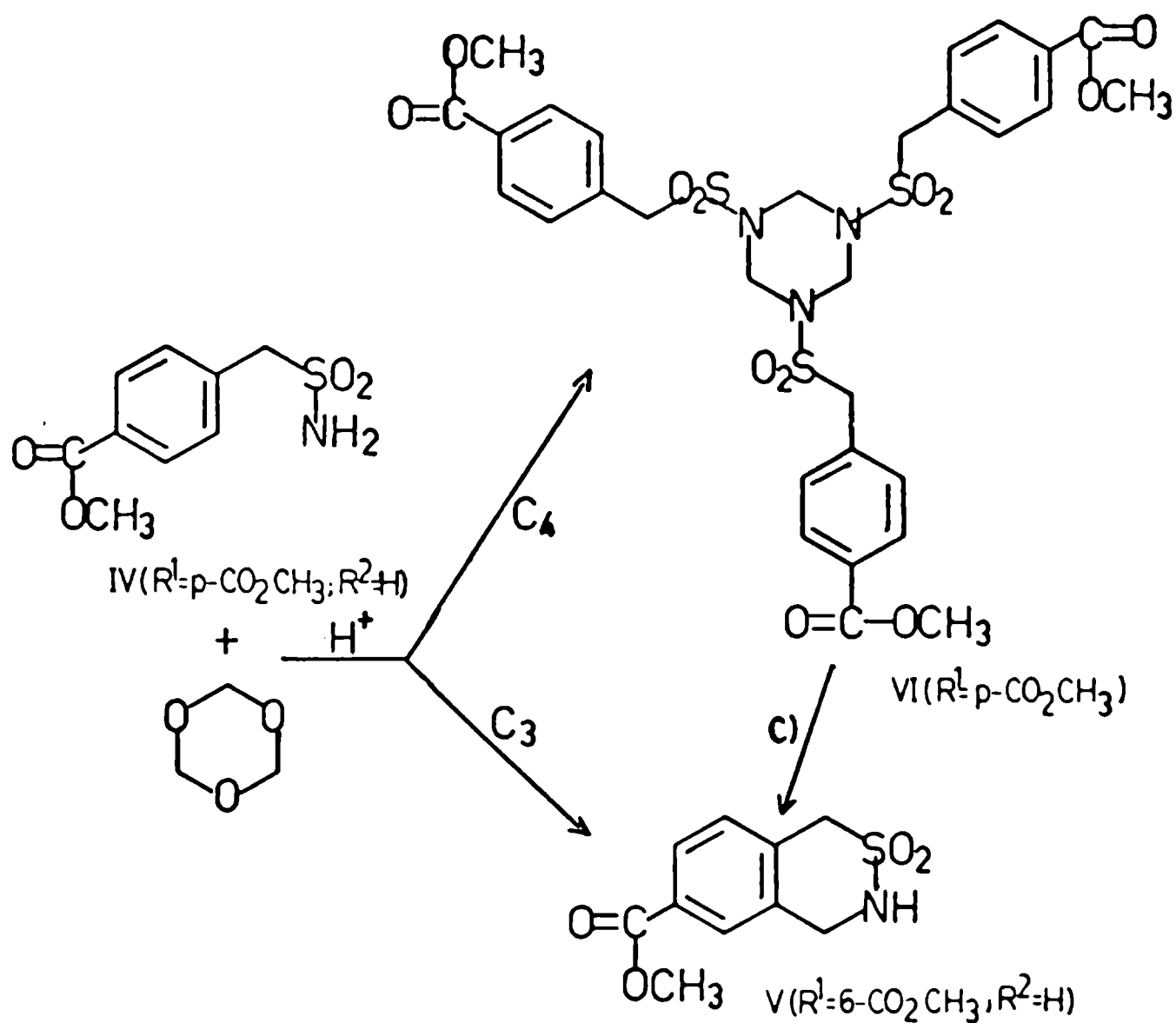
EM Debido a la muy baja volatilidad del compuesto (VI,  $\text{R}^1 = \text{p-COOH}$ ) no se pudo obtener el espectro de masa aún con agregado <sup>(137)</sup> de  $\text{ClNH}_4$ .

b) Se procedió de acuerdo a la técnica  $C_2$ . La sulfonamida IV ( $R^1 = p\text{-COOH}$ ;  $R^2 = H$ ) no se solubilizó en el AMS ni al agregar el anhídrido TFMS. Hubo inmediata disolución al adicionar el s-trioxano en dicloroetano, pero antes que esto se completara comenzó a formarse un precipitado blanco que persistió hasta el final. Se siguió luego la técnica apareciendo como en el caso anterior un sólido blanco que quedó en la interfase agua-cloroformo. Operando como en a), por evaporación del cloroformo no quedó residuo, en tanto que el sólido fue cristalizado de DMF-alcohol obteniéndose el producto VI ( $R^1 = p\text{-COOH}$ ) de p.f. 289-291°C (desc); rendimiento 17%, cuya identidad con el obtenido precedentemente se comprobó por p.f., p.f. mezcla y coincidencia de sus espectros infrarrojos.

c) También se efectuó la reacción de ciclización de IV ( $R^1 = p\text{-COOH}$ ;  $R^2 = H$ ) siguiendo la técnica  $C_3$ . Para el aislamiento se procedió como antes en a) y b). Por evaporación del cloroformo el residuo que se obtuvo fue prácticamente nulo (6 mg). El sólido que apareció en la interfase agua-cloroformo fue escaso (34 mg) y el intento de purificación por cristalización de DMF-alcohol no condujo a ningún producto puro.



Ciclización de p-sulfamoilmetilbenzoato de metilo ("p-metoxicarbo-  
nil bencilsulfonamida") (IV,  $R^1 = p\text{-COOCH}_3$ ;  $R^2 = H$ )



a) La reacción se condujo según la técnica C<sub>4</sub>. La sulfonamida IV ( $R^1 = p\text{-COOCH}_3$ ;  $R^2 = H$ ) no se solubilizó en el 1,2-dicloroetano, pero apenas agregado el AMS se obtuvo una solución límpida. Al agitar la mezcla de reacción con agua se formó una emulsión que fue centrifugada, quedando un sólido en la interfase agua-dicloroetano. Después de eliminar la fase acuosa, se lavó la

fase orgánica junto con el sólido, el que finalmente fue separado y secado a peso constante (176 mg). La evaporación de los extractos orgánicos dejó como residuo un sólido blanco (50 mg). El análisis en capa delgada de silicagel mostró que ambos productos presentaban esencialmente una mancha principal de igual movilidad. La cristalización de los mismos de ácido acético condujo a la nueva 1,3,5-tris(p-metoxicarbonil-bencilsulfonyl) perhidro-1,3,5-triazina, VI ( $R^1 = p\text{-COOCH}_3$ ); p.f. constante 204-209°C; rendimiento 77%. Dado el amplio rango de p.f. el producto fue cristalizado hasta tener constancia de la absorción infrarroja.

IR,  $\nu_{\text{N-H}}$  no presenta absorción;  $\nu_{\text{C=O}}$  1725  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{SO}_2}$  1330 y 1140 ó 1130  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR (TFA),  $\delta$  4,08 (s; 9H; tres  $\text{O-CH}_3$ ); 4,60 y 4,92 (dos s, superpuestos en la base; 6H cada uno;  $\text{S-CH}_2$  y  $\text{N-CH}_2$ , respectivamente); 8,16 y 7,54 (dos d,  $J = 8 \text{ Hz}$ ; cada uno 6H; simplícadamente tomado como sistema AB, seis H-aromáticos orto al  $\text{-COOCH}_3$  y seis H-aromáticos restantes, respectivamente).

Análisis:

Calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}_3$ : %C 49,78; %H 4,60; %N 5,81; %S 13,29

Encontrado: %C 50,07; %H 4,66; %N 5,63; %S 13,19

EM Registrado en mezcla <sup>(137)</sup> con  $\text{ClNH}_4$  no dio el pico de  $\text{M}^+$ ; el de mayor m/z fue 510.

b) Empleando la técnica  $\text{C}_3$ , se observó que la sulfonamida IV ( $R^1 = p\text{-COOCH}_3$ ;  $R^2 = \text{H}$ ), insoluble en dicloroetano, se disolvió totalmente por agregado del ATFMS.

Al efectuar el aislamiento apareció un sólido insoluble que fue

tratado junto con la fase orgánica. Luego del último lavado con solución acuosa de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  al 5%, el sólido blanco fue separado y secado (peso 50 mg). Por evaporación del solvente se obtuvo un sólido blanco-amarillento (142 mg). Este material mostró por cromatografía en capa fina de silicagel tres manchas cercanas a  $R_F$  aproximadamente 0,5, una de ellas muy intensa, coincidente en su movilidad con la única mancha que presentó el material in soluble ( $p = 50$  mg). Por cristalización de ambos productos de alcohol se obtuvo la 6-metoxycarbonil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido V ( $R^1 \equiv 6\text{-COOCH}_3$ ;  $R^2 = \text{H}$ ); p.f. 208 - 209°C; rendimiento 52%; que no figura en la literatura, caracterizada además por absorción infrarroja y datos de NMR y análisis elemental.

IR,  $\nu_{\text{N-H}}$  3240  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=O}}$  1720  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{SO}_2}$  1320 y 1130  $\text{cm}^{-1}$ .  
NMR (TFA),  $\delta$  4,07 (s; 3H; O-CH<sub>3</sub>); 4,60 (s; 2H; S-CH<sub>2</sub>); 4,76 (s; 2H; N-CH<sub>2</sub>); 7,27 (d,  $J = 8,4$  Hz; 1H; aromático H-8); 8,00 (s; aromático H-5, superpuesto con uno de los picos de H-7; área total 2H); 8,06 (d; aromático H-7). (Figura 7).

#### Análisis:

Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N O}_4\text{S}$ : %C 49,78; %H 4,60; %N 5,81; %S 13,29

Encontrado: %C 50,06; %H 4,88; %N 5,58; %S 13,18

Las sustancias VI ( $R^1 = p\text{-COOCH}_3$ ) y V ( $R^1 = 6\text{-COOCH}_3$ ;  $R^2 = \text{H}$ ) de p.f. similar dieron p.f. mezcla con marcada depresión.

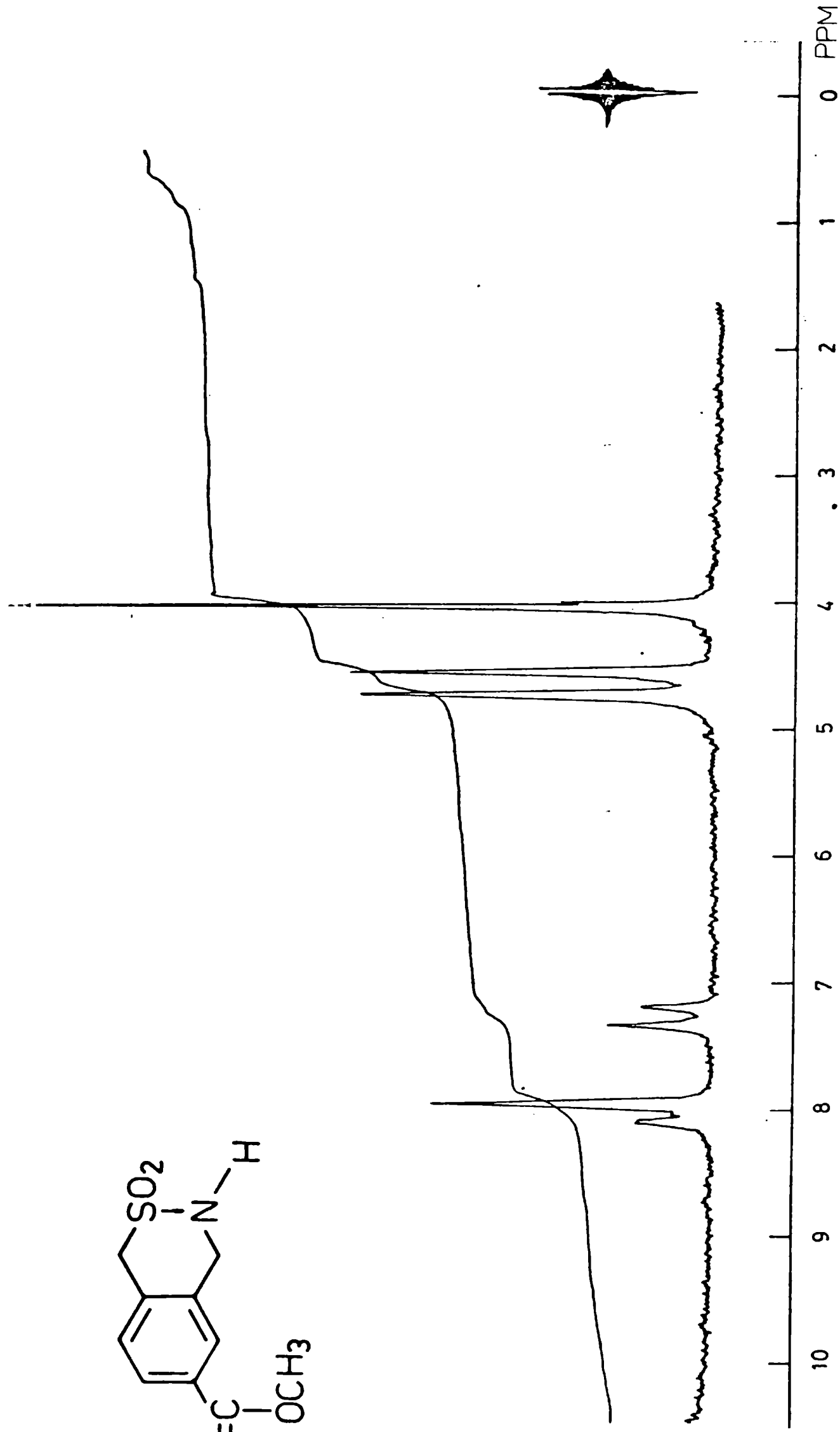
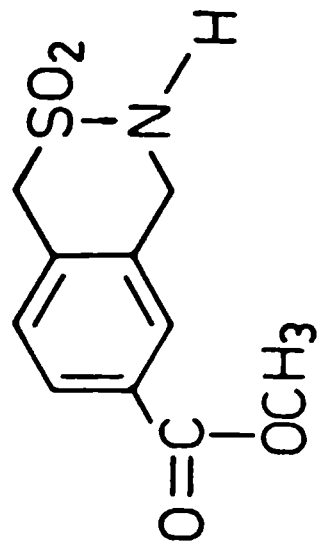


Figura 7: Espectro de  $^1\text{H}$ -NMR (60 MHz) de 6-metoxycarbonil-1H-3,4-dihidro-2,2-dióxido-3-benzotiazina-2,2-dióxido

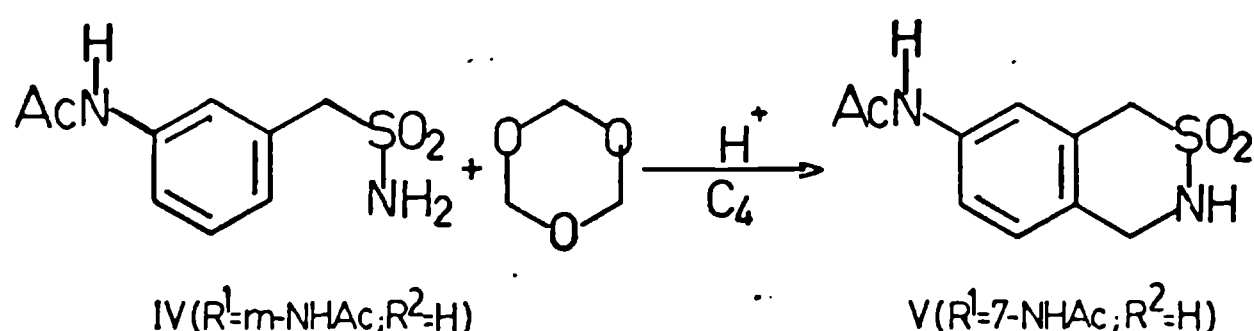
(V,  $\text{R}^1 = 6\text{-COOCH}_3$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ) en ácido trifluoroacético.

c) Conversión de VI ( $R^1 = p\text{-COOCH}_3$ ) en V ( $R^1 = 6\text{-COOCH}_3$ ;  $R^2 = H$ )

Se trabajó en las condiciones de la técnica  $C_3$ , pero sin el agregado de s-trioxano. Se partió de 36 mg (0,05 mmol) de VI ( $R^1 = p\text{-COOCH}_3$ ) que permaneció insoluble en 0,45 mL de 1,2-dicloroetano. Cuando se agregaron 0,15 mL de ATFMS la disolución fue total. Luego de adicionar 0,025 mL de anhídrido TFMS se completaron 3 horas de agitación a 35°C.

La mezcla de reacción se agitó con 3 g de hielo y 3 mL de cloroformo; la fase orgánica se lavó con agua y con solución acuosa de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  al 5%, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y por evaporación de los solventes se obtuvo un sólido blanco, cuyo análisis por capa fina de silicagel mostró una mancha intensa coincidente en su movilidad con la del producto V ( $R^1 = 6\text{-COOCH}_3$ ;  $R^2 = H$ ) corrido simultáneamente. El material obtenido fue cristalizado de alcohol, rindiendo 72% de la 6-metoxycarbonil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido, V ( $R^1 = 6\text{-COOCH}_3$ ;  $R^2 = H$ ); p.f. 206 - 207°C. El p.f. mezcla con el producto obtenido precedentemente en b) no mostró depresión y sus espectros infrarrojos son idénticos.

Ciclización de m-acetamido-bencilsulfonamida (IV,  $R^1 = m\text{-NHAc}$ ;  
 $R^2 = H$ )



La sulfonamida permaneció insoluble en el 1,2-dicloroetano; al agregar el AMS se formó una masa pastosa que se disolvió completamente luego de 15 minutos de agitación.

El aislamiento descrito en la técnica no fue aplicable en este caso ya que mediante el mismo se obtuvo por evaporación del extracto orgánico un residuo insignificante (3 mg).

Se introdujeron entonces algunas modificaciones que se describen a continuación. Terminado el calentamiento a  $35^\circ\text{C}$  se enfrió la solución y se agregaron 15 mL de acetato de etilo y 5 mL de agua; se agitó y centrifugó para separar una pequeña cantidad de insoluble formado. Se separó entonces la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo 3 veces con 15 mL de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con 15 mL de agua e igual volumen de solución acuosa de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  al 5%, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y por evaporación a presión reducida se obtuvo un producto crudo, sólido pardo claro (189 mg) que presentó inconvenientes para ser purificado por cristalización. El análisis en capa delgada de

silicagel mostró esencialmente la presencia de una mancha intensa a  $R_F$  aproximadamente 0,4 además de otras muy tenues separadas de aquélla.

El aislamiento se hizo mediante una columna usando silicagel como adsorbente (80 veces el peso de la muestra) y acetato de etilo como eluyente. Por reunión de fracciones, analizadas por capa fina de silicagel, se obtuvo un producto sólido blanco que fue cristalizado de metanol para dar agujas pequeñas de 7-acetamido-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido, V ( $R^1 = 7\text{-NHAc}$ ;  $R^2 = \text{H}$ ); p.f. 201 - 202°C; rendimiento 62%; que no figura en la literatura y fue caracterizada por lo tanto en la forma habitual.

IR,  $\nu_{\text{N-H}}$  3335 y 3180  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=O}}$  1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{SO}_2}$  1320 y 1125  $\text{cm}^{-1}$ .  
MNR (80 MHz-DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  2,02 (s; 3H;  $\text{CH}_3$ ); 4,32 y aproximadamente 4,36 (s y d respectivamente, parcialmente superpuestos, área total 4H; S- $\text{CH}_2$  y N- $\text{CH}_2$ , respectivamente; con  $\text{D}_2\text{O}$ :  $\delta$  4,28 y 4,35, dos s superpuestos en la base); 7,10 (d,  $J = 9$  Hz, 1H-aromático) 7,20-7,50 (m; 3H; S-N-H y dos H-aromáticos, con  $\text{D}_2\text{O}$ : m, 2H-aromáticos); 9,92 (s, 1H; OC-NH; señal que desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ ) (Figura 8).

Registro de zona aromática (luego de intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ ) con expansión de abscisa y ordenada e irradiando con baja intensidad a  $\delta$  aproximadamente 4,5 para eliminar acoplamiento con los dos  $\text{CH}_2$  bencílicos:  $\delta$  7,12 (d,  $J_{\text{orto}} = 8,5$  Hz; H-5 aromático); 7,27 (d,  $J_{\text{meta}} = 2$  Hz; H-8 aromático); 7,39 (c,  $J_{\text{orto}} = 8,5$  Hz;  $J_{\text{meta}} = 2$  Hz; H-6 aromático) (Figura 8).

#### Análisis

Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : %C 49,99; %H 5,03; %N 11,66; %S 13,34  
Encontrado: %C 50,15; %H 5,13; %N 11,56; %S 13,26

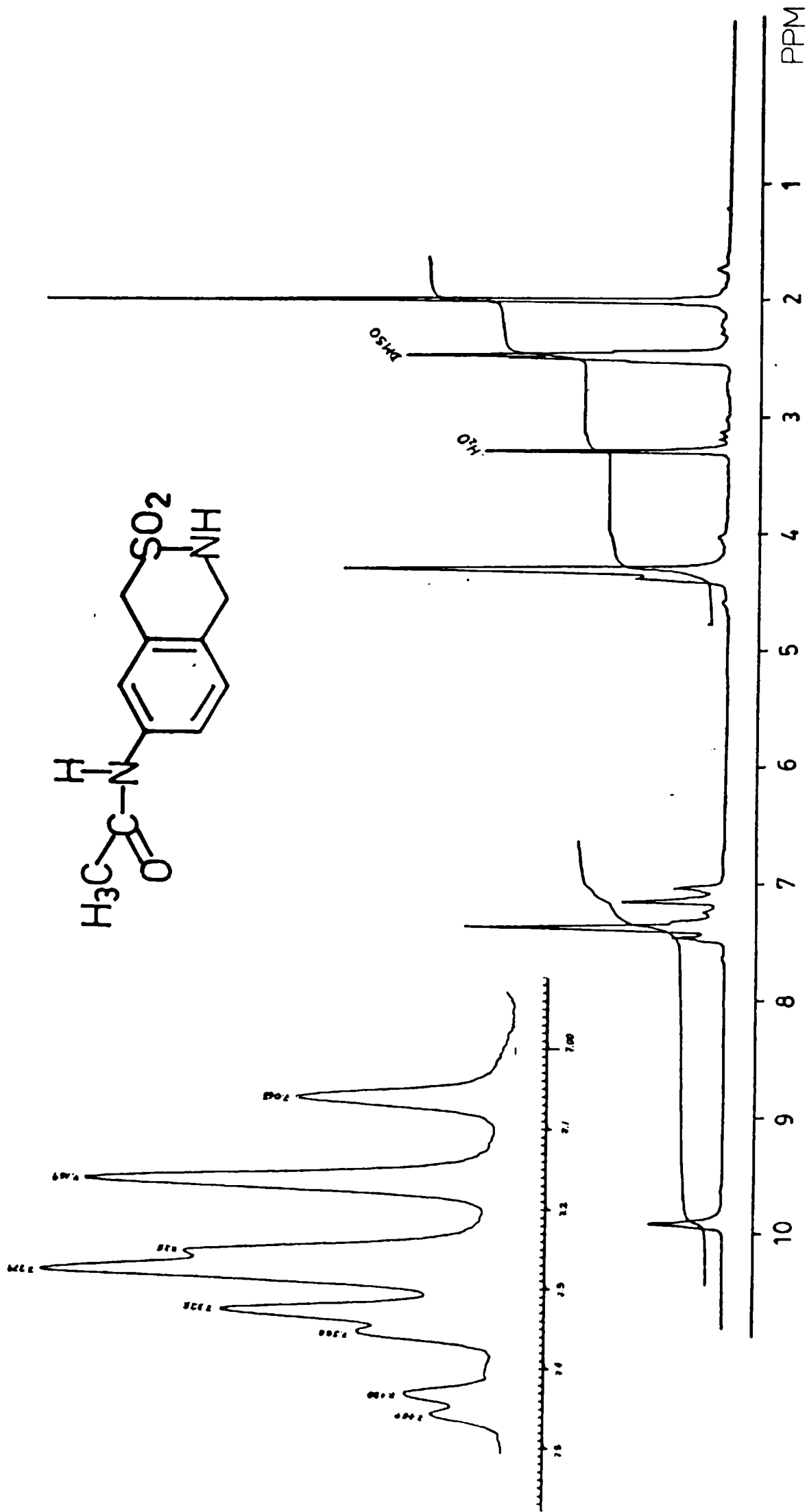
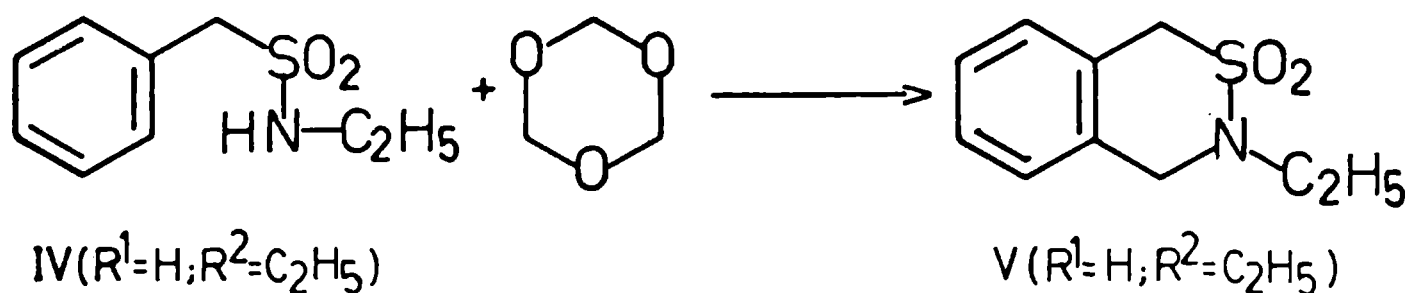


Figura 8: Espectro de <sup>1</sup>H-NMR (80 MHz) de 7-acetilamino-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido  
(V, R<sup>1</sup> = 7-NHAc; R<sup>2</sup> = H) en DMSO-d<sub>6</sub>.

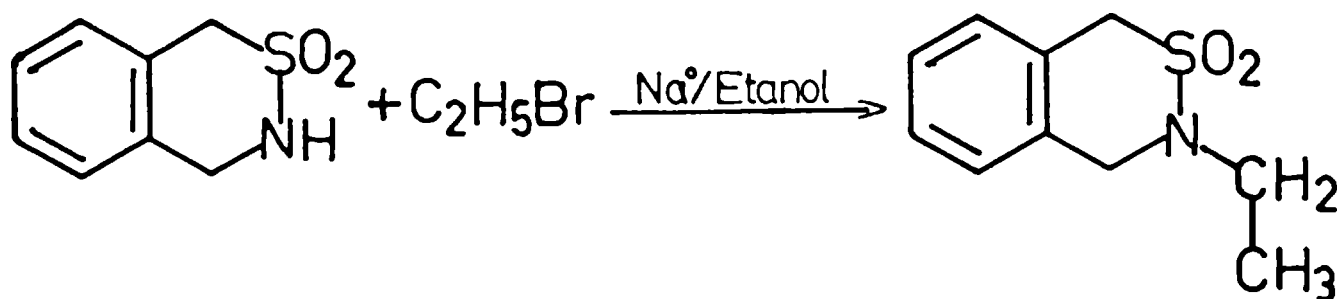


Ciclización de N-etil-bencilsulfonamida (IV;  $R^1 = H$ ;  $R^2 = C_2H_5$ )



La reacción se condujo siguiendo la técnica  $C_1$ . El producto crudo fue un aceite amarillento que finalmente solidificó y se cristalizó de benceno-hexano obteniéndose V ( $R^1 = H$ ;  $R^2 = C_2H_5$ ), p.f. 70-71°C (Lit.<sup>(51)</sup> 69-70°C), con un rendimiento de 88%. La identificación de este producto se hizo por p.f., p.f. mezcla y comparación de los espectros IR con una muestra auténtica de 3-etil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido.

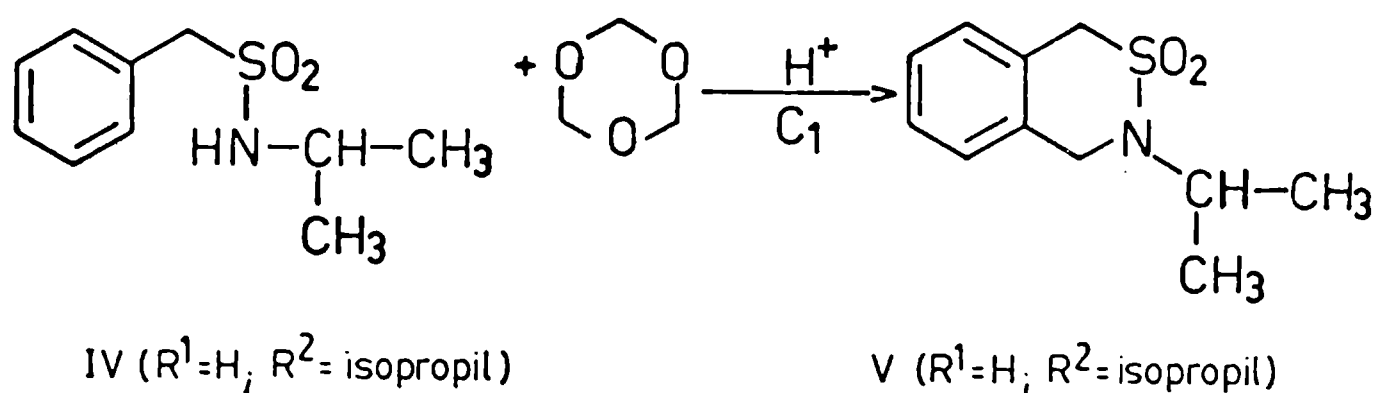
Esta sustancia fue obtenida por alquilación de V ( $R^1 = R^2 = H$ ) sobre la base del método de la literatura<sup>(51)</sup>; la sustancia V ( $R^1 = R^2 = H$ ) había sido obtenida en el laboratorio<sup>(1)</sup>.



En un tubo de reacción, protegiendo de la humedad, se colocaron 3,6 mL de etanol absoluto (C. Erba FU) y se agregaron 25 mg

(1,04 mmol) de sodio; terminada la reacción se adicionaron 183 mg (1 mmol) de 1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido en 3 mL de alcohol absoluto y por último 0,083 mL (1,1 mmol) de bromuro de etilo. Se agitó magnéticamente y se calentó a reflujo durante 6 horas. Se evaporó el solvente a presión reducida y el residuo se trató con solución acuosa de HONa al 3% (3 mL) y éter etílico (5 mL). Se separó la fase acuosa que se extrajo nuevamente con éter (2 x 3 mL); los extractos etéreos fueron reunidos y secados sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. Se filtró, se evaporó el solvente y el residuo fue cristalizado de benceno-hexano, obteniéndose V ( $R^1 = H$ ;  $R^2 = C_2H_5$ ), p.f. 68-69°C y 32% de rendimiento (Literatura<sup>(51)</sup> p.f. 69-70°C; rendimiento 66%). El espectro IR no presenta banda de N-H.

Ciclización de N-isopropil-bencilsulfonamida (IV,  $R^1=H$ ;  $R^2=iso-C_3H_7$ )



Se operó de acuerdo a la técnica standard C<sub>1</sub>. El producto crudo, un sólido blanco, fue cristalizado de éter isopropílico rindiendo 90% de 3-isopropil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido, V ( $R^1 = H$ ;  $R^2=iso-C_3H_7$ ) no descrito en la literatura; p.f. 90-91°C.

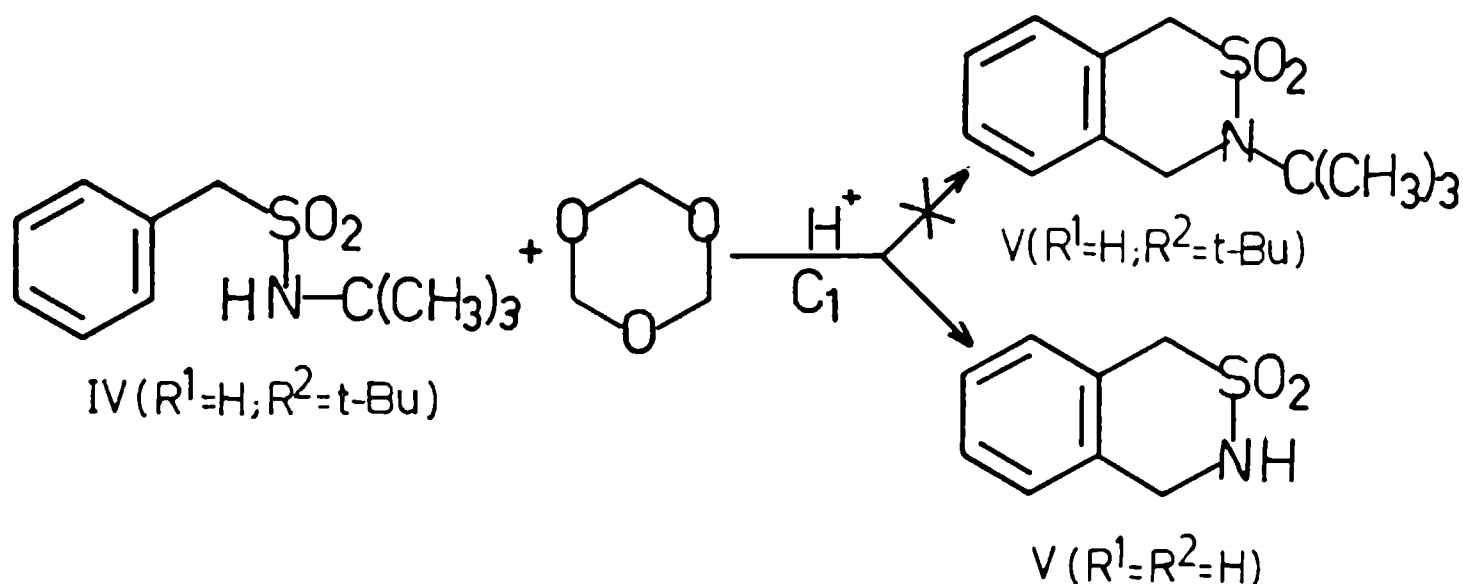
IR,  $\nu_{\text{N-H}}$  no presentó absorción;  $\nu_{\text{SO}_2}$  1320 y 1130  $\text{cm}^{-1}$ .  
 NMR (TFA),  $\delta$  1,27 (d,  $J = 6,6$  Hz; 6H; gem-di- $\text{CH}_3$ ); 4,22 hasta aproximadamente 4,7 (m; CH) parcialmente superpuesto con 4,46 (s;  $\text{CH}_2\text{S}$ ) y 4,61 (s;  $\text{CH}_2\text{N}$ ), área total 5H; 6,93-7,43 (m; 4H; H-aromáticos) (Figura 9).

Análisis:

Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ : %C 58,65; %H 6,71; %N 6,22; %S 14,21

Encontrado: %C 58,75; %H 6,82; %N 6,18; %S 14,22

Ciclización de N-t-butil-bencilsulfonamida (IV,  $\text{R}^1 = \text{H}$ ;  $\text{R}^2 = \text{t-Bu}$ )



En este caso fue utilizada la técnica  $\text{C}_1$ . Por evaporación del cloroformo se tuvo un producto crudo sólido que cristalizado de benceno dio la 1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido, V ( $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ ); p.f. 140-141°C.

El análisis en capa fina de silicagel de los líquidos madres de cristalización mostró una serie de manchas; ninguna de ellas de igual movilidad que el material de partida, IV ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ;  $\text{R}^2 = \text{t-Bu}$ ).

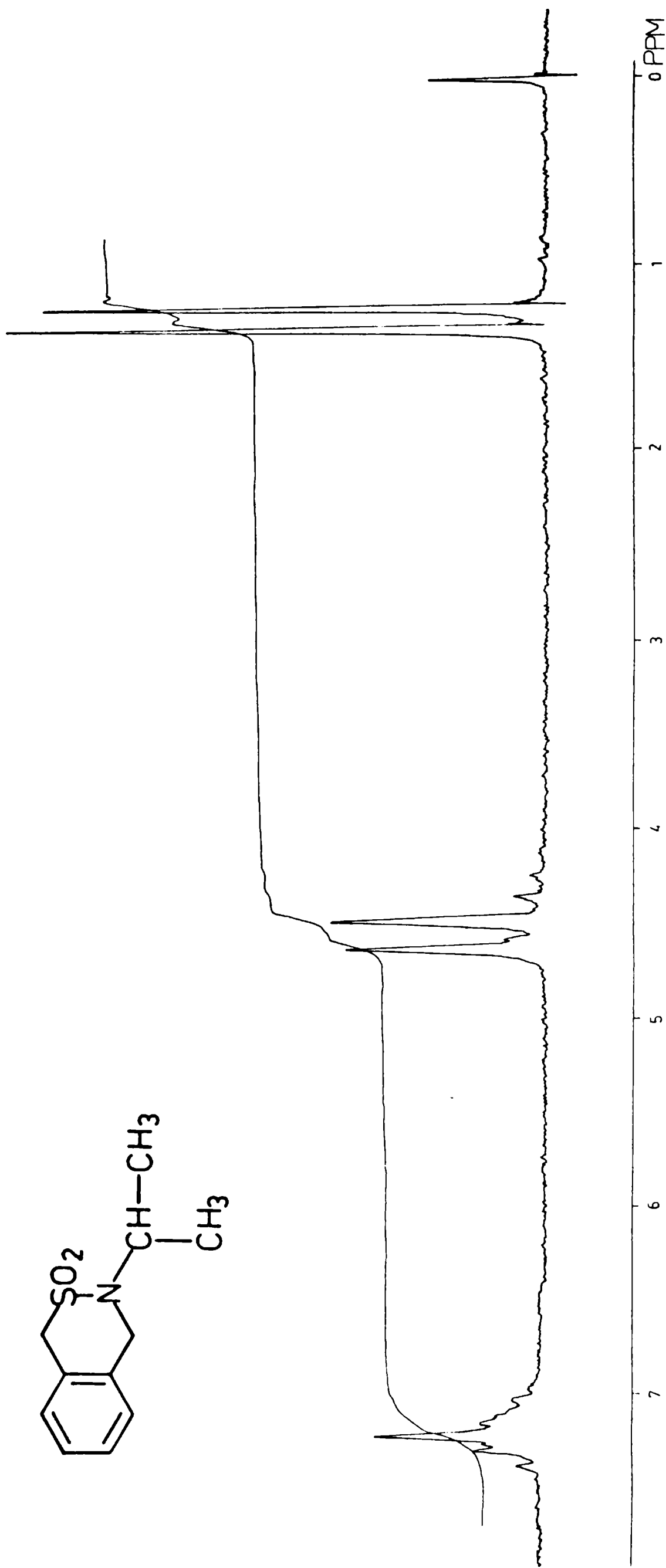


Figura 9: Espectro de <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz) de 3-isopropil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido (V,

R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = iso-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) en ácido trifluoroacético.

Una columna, usando 100 veces el peso de la muestra de silicagel como adsorbente y cloroformo como eluyente, sólo permitió recuperar una nueva porción de V ( $R^1 = R^2 = H$ ) elevando el rendimiento a 63%.

El producto obtenido mostró un NMR de acuerdo a lo esperado para su estructura; se lo identificó con una muestra auténtica de V,  $R^1 = R^2 = H$  (obtenida antes en el laboratorio <sup>(1)</sup>) por p.f., p.f. mezcla y coincidencia de espectros IR.

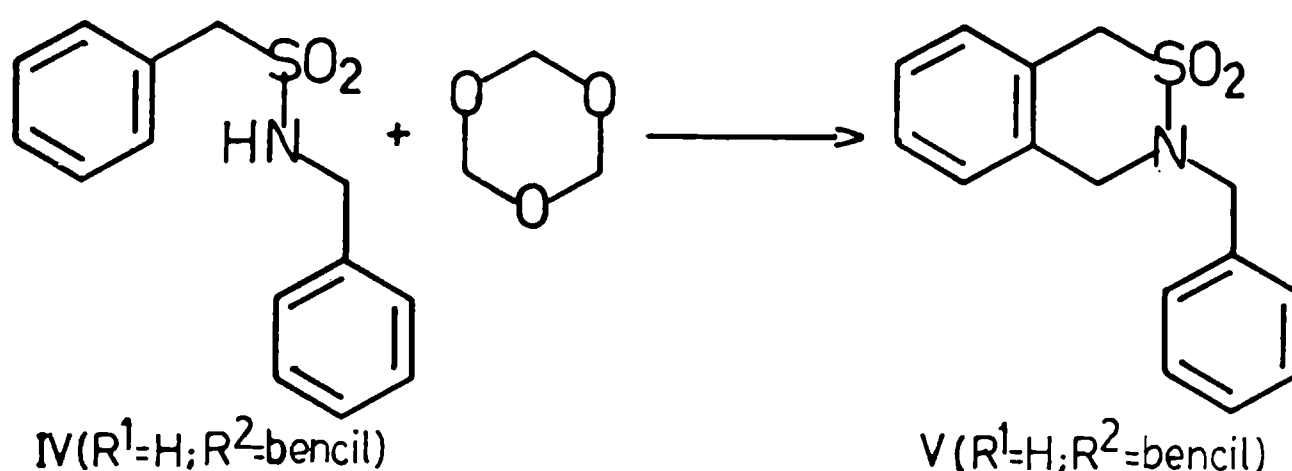
De un intento de ciclización en condiciones más suaves (técnica  $C_4$ ) sólo se pudo aislar por cristalización de benceno del producto crudo, bajo rendimiento (29%) de bencilsulfonamida (IV,  $R^1 = R^2 = H$ ) inicialmente reconocida por NMR y luego identificada por p.f., p.f. mezcla e IR con una muestra auténtica.

Los líquidos madres de cristalización mostraron varias manchas en cromatografía en capa delgada; por columna cromatográfica no se pudo aislar ningún producto puro.

#### Intento de ciclización de N-fenil-bencilsulfonamida

Fueron ensayadas las técnicas  $C_1$  y  $C_4$ . En ambos casos el producto crudo (alrededor de 190 mg) fue un sólido con características de resina. El intento de fraccionamiento por cristalización no condujo a ninguna sustancia pura; además, el análisis en capa delgada de silicagel mostró sólo una banda continua a lo largo de toda la corrida.

Ciclización de N-bencil-bencilsulfonamida (IV,  $R^1 = H$ ;  $R^2 = C_6H_5CH_2$ )



El compuesto V ( $R^1 = H$ ;  $R^2 =$  bencil) no está descrito en la literatura y su obtención se hizo por la técnica standard ( $C_1$ ). El producto crudo resultante fue un sólido de aspecto vítreo que fue cristalizado de éter isopropílico para dar la 3-bencil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido, V ( $R^1 = H$ ;  $R^2 =$  bencil) de p.f. 84-85°C (rendimiento 58%).

IR,  $\nu_{N-H}$  no presenta absorción;  $\nu_{SO_2}$  1350 y 1155  $cm^{-1}$ .

NMR (TFA),  $\delta$  4,42 (s; 2H;  $S-CH_2$ ); 4,53 (s, ancho; 4H;  $H_2C-N-CH_2$ )

7,0-7,35 (m; 9H; H-aromáticos). (Figura 10).

Análisis:

Calculado para  $C_{15}H_{15}NO_2S$ : %C 65,92; %H 5,53; %N 5,13; %S 11,72

Encontrado: %C 66,07; %H 5,74; %N 5,43; %S 11,51

Su estructura fue confirmada además por p.f., p.f. mezcla y comparación de los espectros IR con una muestra obtenida por alquilación de V ( $R^1 = R^2 = H$ ) tal como se describe a continuación.

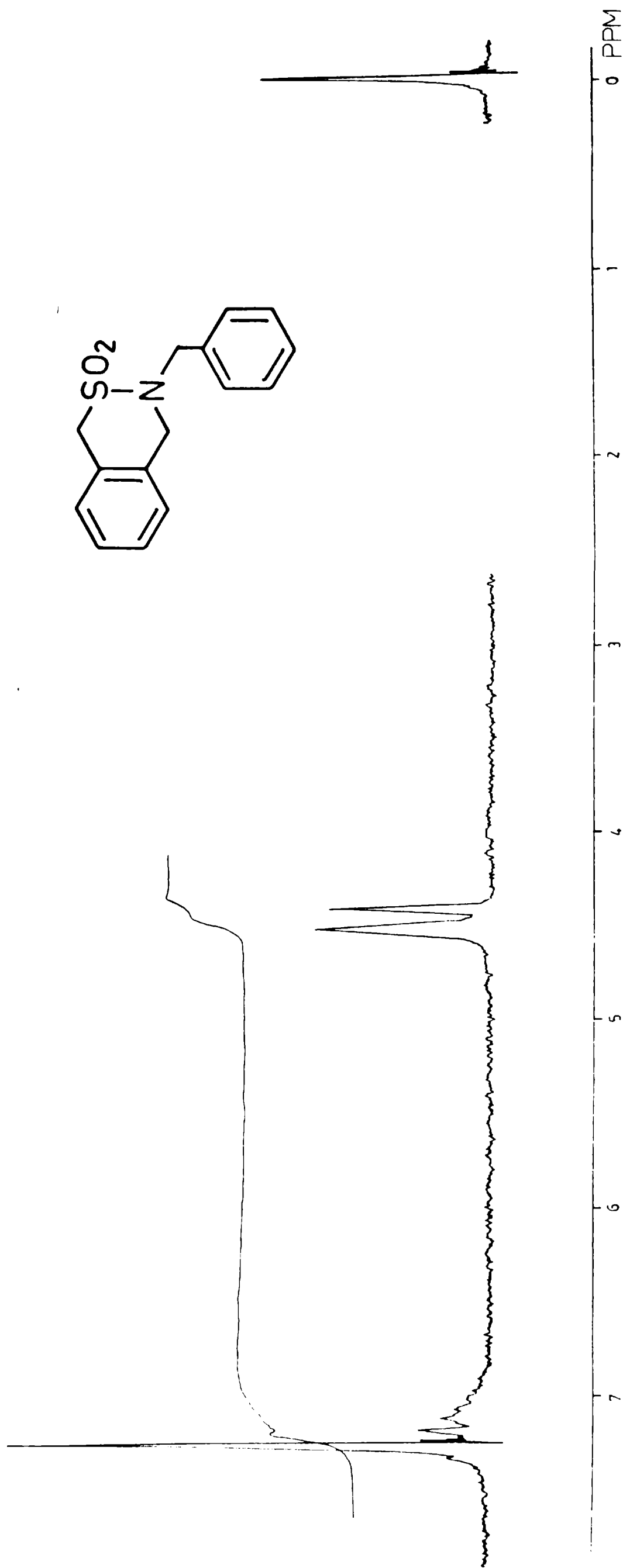
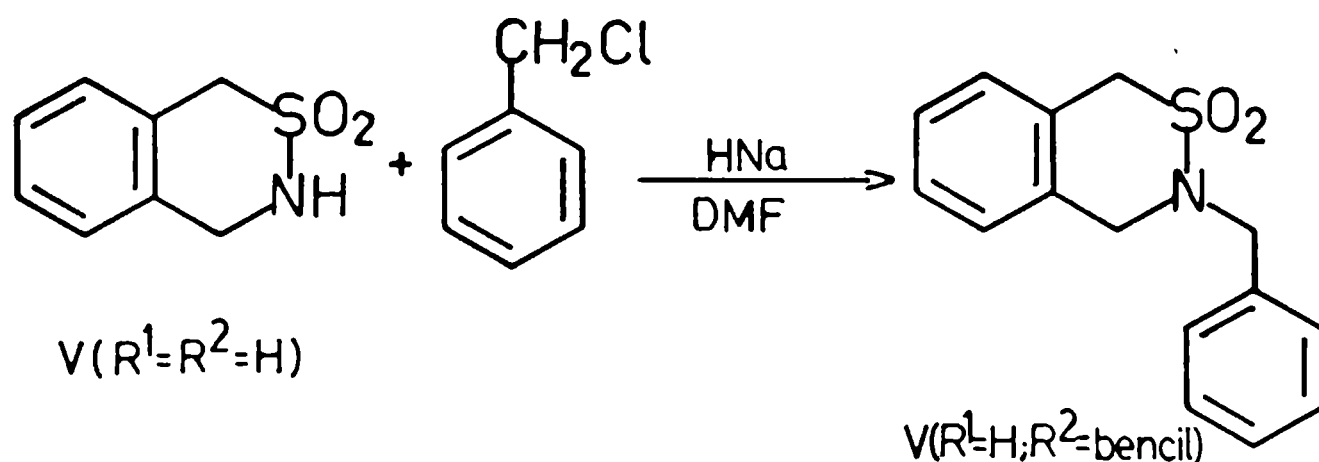


Figura 10: Espectro de <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz) de 3-bencil-1H-3,4-dihidro-2,2-dióxido (V, R<sup>1</sup> = H;

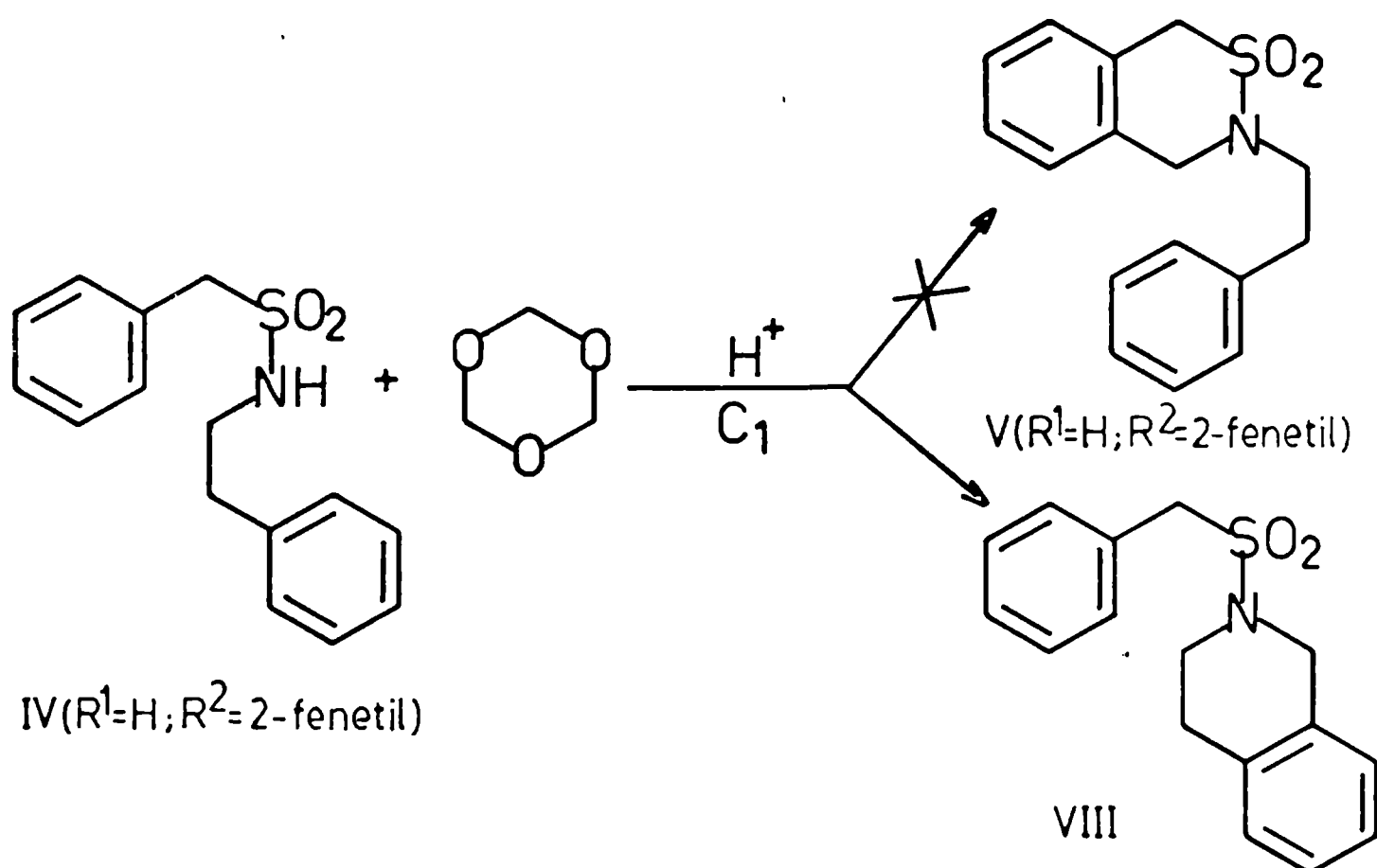
R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>) en ácido trifluoroacético.



En un tubo de reacción, con protección de humedad, se agitaron en baño de hielo 183 mg (1 mmol) de  $V(R^1 = R^2 = H)$  con 1 mL de N,N-dimetilformamida (DMF) anhidra. Deteniendo la agitación se agregaron 90 mg (1,5 mmol) de HNa 40% (dispersión en vaselina), se agitó nuevamente a temperatura ambiente hasta que no se observó más desprendimiento de gas. Se adicionaron entonces 0,23 mL (2 mmol) de cloruro de bencilo (Fluka-puro) y se agitó durante 24 horas colocando un tapón de teflón como cierre. La DMF se evaporó con bomba de vacío (50°C) y el residuo se lavó dos veces con 1 mL de hexano cada vez. El sólido resultante se agitó con 0,25 mL de etanol y 2 mL de agua; se centrifugó, se decantó el líquido y se lavó el residuo dos veces con 2 mL de agua cada vez (el líquido del segundo lavado tenía reacción neutra al tornasol). Luego de secar el insoluble se lo cristalizó de éter isopropílico rindiendo 36% de  $V(R^1 = H; R^2 = bencil)$ , p.f. 83-84°C.



Ciclización de N-(2-fenetil)-bencilsulfonamida (IV,  $R^1=H$ ;  $R^2=C_6H_5CH_2CH_2$ )



Fue utilizado también en este caso el método operatorio  $C_1$ . El producto crudo obtenido al llevar a seco la fase clorofórmica, un sólido blanco amarillento (197 mg), fue purificado por sublimación (95-135°C/0,001 Torr) rindiendo 84 mg (rendimiento 29%) de producto sublimado que por cristalización de acetato de etilo dio la nueva N-bencilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, VIII, p.f. 155-156°C.

IR, no presenta banda de N-H;  $\nu_{SO_2}$  1330 y 1150  $cm^{-1}$ .

NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  2,71 (t,  $J = 5,5$  Hz; 2H;  $Ar-CH_2-CH_2-N$ ); 3,33 (t,  $J = 5,5$  Hz; 2H;  $Ar-CH_2-CH_2-N$ ); 4,23 y 4,28 (dos s superpuestos en la base, área total 4H;  $S-CH_2$  y  $Ar-CH_2-N$ , respectivamente); 6,70-7,56 (m; 9H; H-aromáticos) (Figura 11).

Análisis:

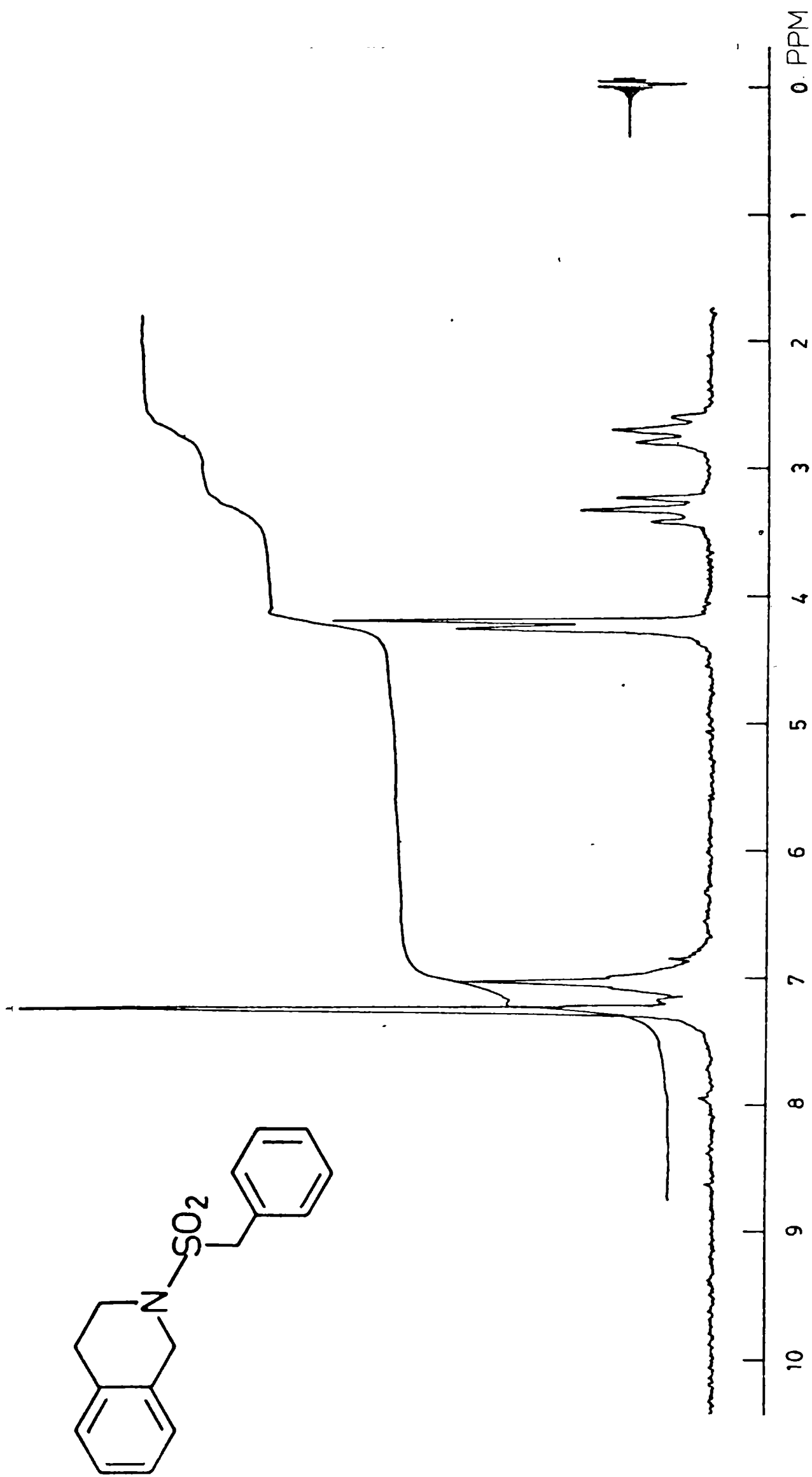


Figura 11: Espectro de <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz) de N-bencilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (VIII) en CDCl<sub>3</sub>.

Calculado para  $C_{16}H_{17}NO_2S$ : %C 66,87; %H 5,96; %N 4,87; %S 11,16

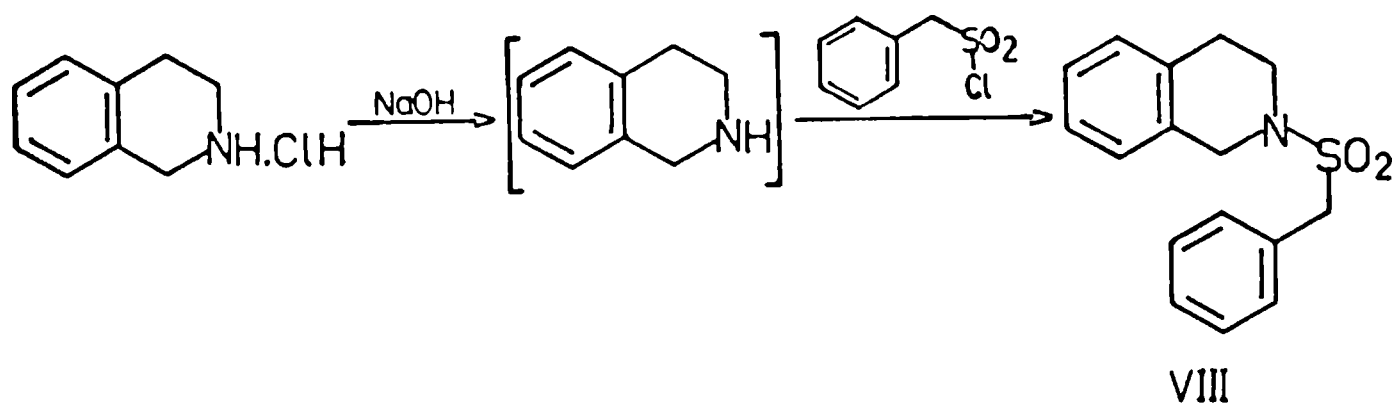
Encontrado: %C 66,95; %H 6,17; %N 5,04; %S 11,10

El residuo de la sublimación era un material que en capa delgada presentó esencialmente sólo una mancha intensa en la siembra. Este residuo no puede corresponder a la benzotiazina V ( $R^1 = H$ ;  $R^2 = 2$ -fenetil) que pudiera haberse formado pues esta sustancia sublima a una temperatura ( $80^\circ C/1\mu$ ) por debajo de la utilizada aquí para VIII.

De haberse formado V ( $R^1 = H$ ;  $R^2 = 2$ -fenetil) debió estar en el material sublimado y siendo así sólo en muy pequeña cantidad ya que la cristalización del sublimado dio con poca pérdida de peso el compuesto VIII de buen p.f.. Cromatografía en capa delgada no fue útil para detectar V ( $R^1 = H$ ;  $R^2 = 2$ -fenetil) ya que su movilidad y la de VIII fueron coincidentes.

Otro método de purificación del producto crudo fue usar en lugar de sublimación, una columna cromatográfica de silicagel con cloroformo como eluyente; los resultados fueron similares a los detallados arriba.

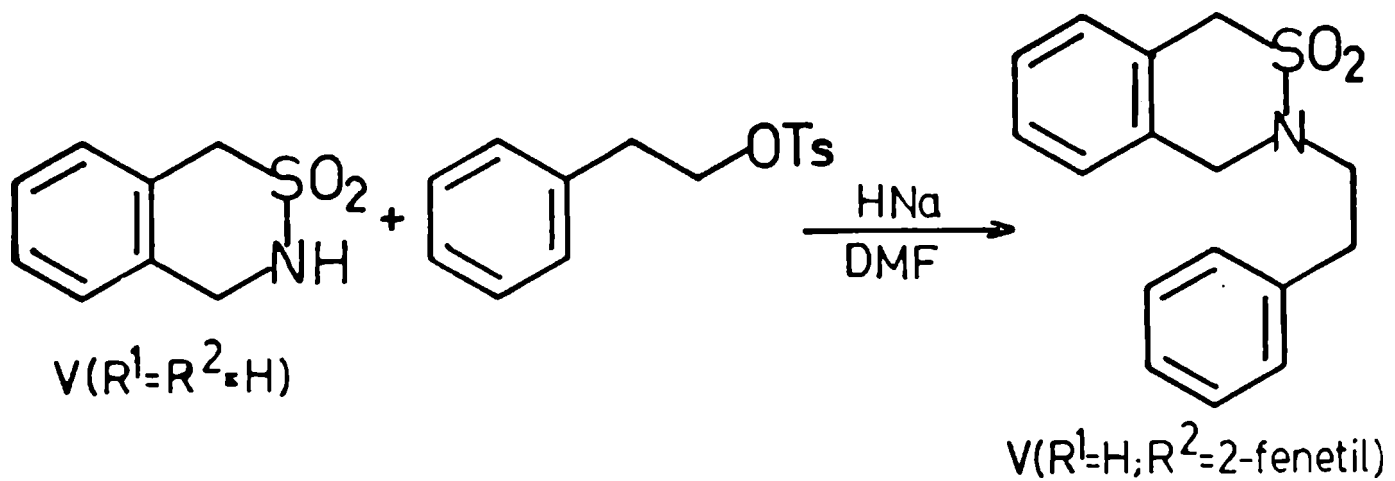
La estructura de VIII fue confirmada por identidad (p.f., p. f. mezcla y coincidencia de los espectros IR) con una muestra obtenida como se describe a continuación.



En un tubo de reacción se pesaron 169 mg (1 mmol) de clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina; se agregaron 3 mL de H<sub>2</sub>O, 3 mL de benceno y 2 mL de solución acuosa de HONa N y se agitó unos minutos. Se dejó luego en reposo, se separó la fase orgánica, lavando la fase acuosa con 1 mL más de benceno; los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre SO<sub>4</sub>Mg anhidro y se filtró recogiendo el filtrado en un tubo de reacción.

Se adicionaron 0,4 mL de tolueno y 0,16 mL (2 mmol) de piridina (C. Erba) secada sobre HONa; se enfrió en baño de agua-hielo y protegiendo de la humedad se agregaron, en un lapso de 90 minutos, 190 mg (1 mmol) de cloruro de bencilsulfonilo disuelto en 2,5 mL de benceno. Se tapó con tapón de teflon y se dejó en estufa 24 horas a 35°C. Eliminando el solvente a presión reducida se agregaron 1,5 mL de agua y ácido clorhídrico acuoso 6N hasta viraje del indicador Rojo Congo; luego de enfriar en heladera, se separó el sólido por centrifugación y se lo lavó con agua hasta pH neutro (tornasol). Por cristalización de alcohol se obtuvo VIII, p.f. 153-154°C; rendimiento 61%.

Con fines comparativos también se sintetizó la correspondiente benzotiazina V ( $R^1 = H$ ;  $R^2 = 2$ -fenetil; no conocida en la literatura), esto es la 3-(2-fenetil)-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido, mediante alquilación de V ( $R^1 = R^2 = H$ ) como está descrito antes (Pág.134) para la 3-bencil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido, V ( $R^1 = H$ ;  $R^2 =$  bencil) empleándose ahora tosilato de  $\beta$ -fenetilo en lugar de cloruro de bencilo.



El producto crudo era un aceite pardo que fue cristalizado de éter isopropílico rindiendo 59% de V ( $R^1 = H$ ;  $R^2 = 2\text{-fenetil}$ ), p.f. 75-76°C.

IR, no presenta banda de N-H;  $\nu_{\text{SO}_2}$  1330 y 1130  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{DCCl}_3$ ),  $\delta$  2,70-3,07 (m; 2H;  $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\emptyset$ ); 3,20-3,60 (m; 2H;  $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\emptyset$ ); 4,20 (s; 2H; S-CH<sub>2</sub>); 4,47 (s; 2H; Ar-CH<sub>2</sub>-N); 6,83-7,47 (m; 9H; H-aromáticos) (Figura 12).

Análisis:

Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ : %C 66,87; %H 5,96; %N 4,87; %S 11,16

Encontrado: %C 66,72; %H 6,01; %N 4,89; %S 11,12

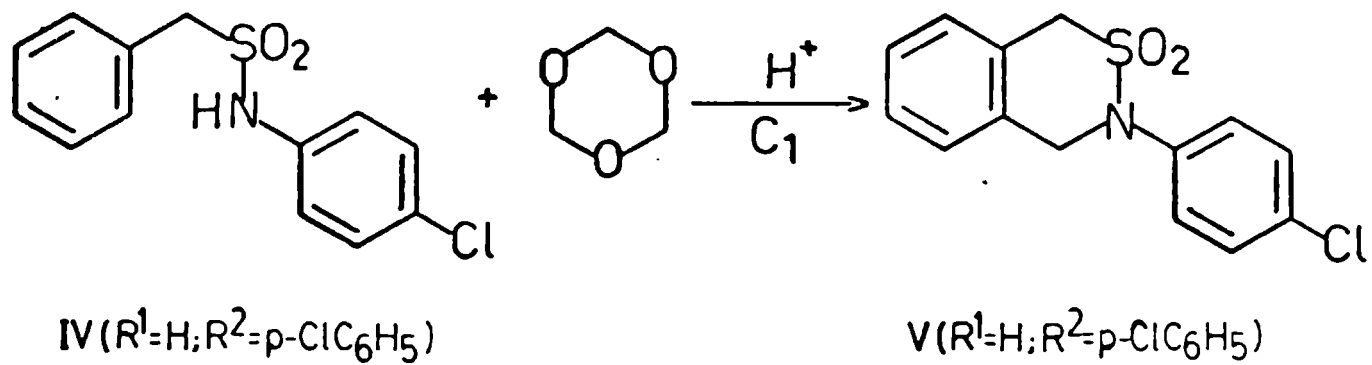
El tosilato de fenetilo usado fue preparado según la literatura<sup>(138)</sup> por reacción de cloruro de tosilo y alcohol-2-fenetílico, reactivos que fueron agitados a 15°C en presencia de NaOH acuoso. El producto crudo fue cristalizado de éter isopropílico dando plaquitas blancas de p.f. 39-40°C (indicado 39-40°C), cuyo IR no presentó absorción de OH.



Figura 12: Espectro de <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz) de 3-(3-(fenetil)-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido

(V, R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) en CDCl<sub>3</sub>.

Ciclización de N-p-clorofenil-bencilsulfonamida (IV, R<sup>1</sup>=H; R<sup>2</sup>=p-ClC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)



La sulfonamida se disolvió sólo parcialmente al ser agitada en AMS pero al agregar el s-trioxano disuelto en TFA se obtuvo inmediatamente una solución límpida. El producto crudo fue cristalizado de alcohol para dar agujas blancas de la 3-(p-clorofenil)-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido, V (R<sup>1</sup>=H; R<sup>2</sup>=p-clorofenil), no conocida en la literatura; p.f. 142-143°C, rendimiento 70%.

IR,  $\nu_{N-H}$  no presenta absorción;  $\nu_{SO_2}$  1355 y 1140 cm<sup>-1</sup>.

NMR (TFA),  $\delta$  4,61 (s; 2H; S-CH<sub>2</sub>); 5,11 (s; 2H; N-CH<sub>2</sub>); 7,08-7,62 (m; 8H; H-aromáticos). (Figura 13).

**Análisis:**

Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>S: %C 57,24; %H 4,12; %Cl 12,07; %N 4,77; %S 10,91

Encontrado: %C 57,28; %H 4,16; %Cl 12,19; %N 4,88; %S 11,09

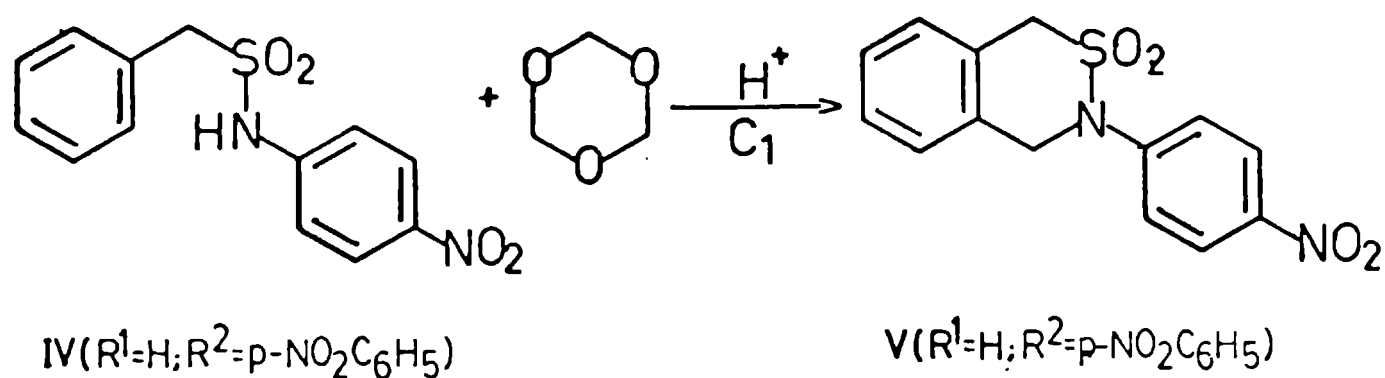


Figura 13: Espectro de <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz) de 3-(p-clorofenil)-1H-3,4-dihidro-2,2-dioxido

(V, R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = p-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) en ácido trifluoroacético.



Ciclización de N-p-nitrofenil-bencilsulfonamida (IV, R<sup>1</sup>=H; R<sup>2</sup>=p-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)



Operando según la técnica standard (C<sub>1</sub>) se observó que la sulfonamida se disolvió sólo parcialmente en AMS, obteniéndose una solución límpida al agregar luego s-trioxano disuelto en TFA. Al verter dicha solución sobre la mezcla de hielo-clorofor<sub>mo</sub> y agitar en ampolla se formó una emulsión. Se centrifugó, quedando tres fases: la acuosa, la orgánica y un sólido entre ambas. Se prosiguió para el aislamiento con la mezcla de la fase clorofórmica y el sólido en suspensión, el que se disolvió al lavar con CO<sub>3</sub>HNa acuoso.

La fase clorofórmica rindió un producto crudo amarillo que se cristalizó de acetato de etilo para dar la nueva 3-(p-nitrofenil)-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido, V (R<sup>1</sup>=H; R<sup>2</sup>=p-nitrofenil), p.f. 154-155°C; rendimiento 48%.

IR, ν<sub>N-H</sub> no presenta absorción; ν<sub>SO<sub>2</sub></sub> 1345 y 1165 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,30 (s; 2H; S-CH<sub>2</sub>); 5,13 (s; 2H; N-CH<sub>2</sub>); 7,0-7,56 (m; 6H; H-aromáticos); 8,17 (d; 2H; H-aromáticos orto al NO<sub>2</sub>) (Figura 14).

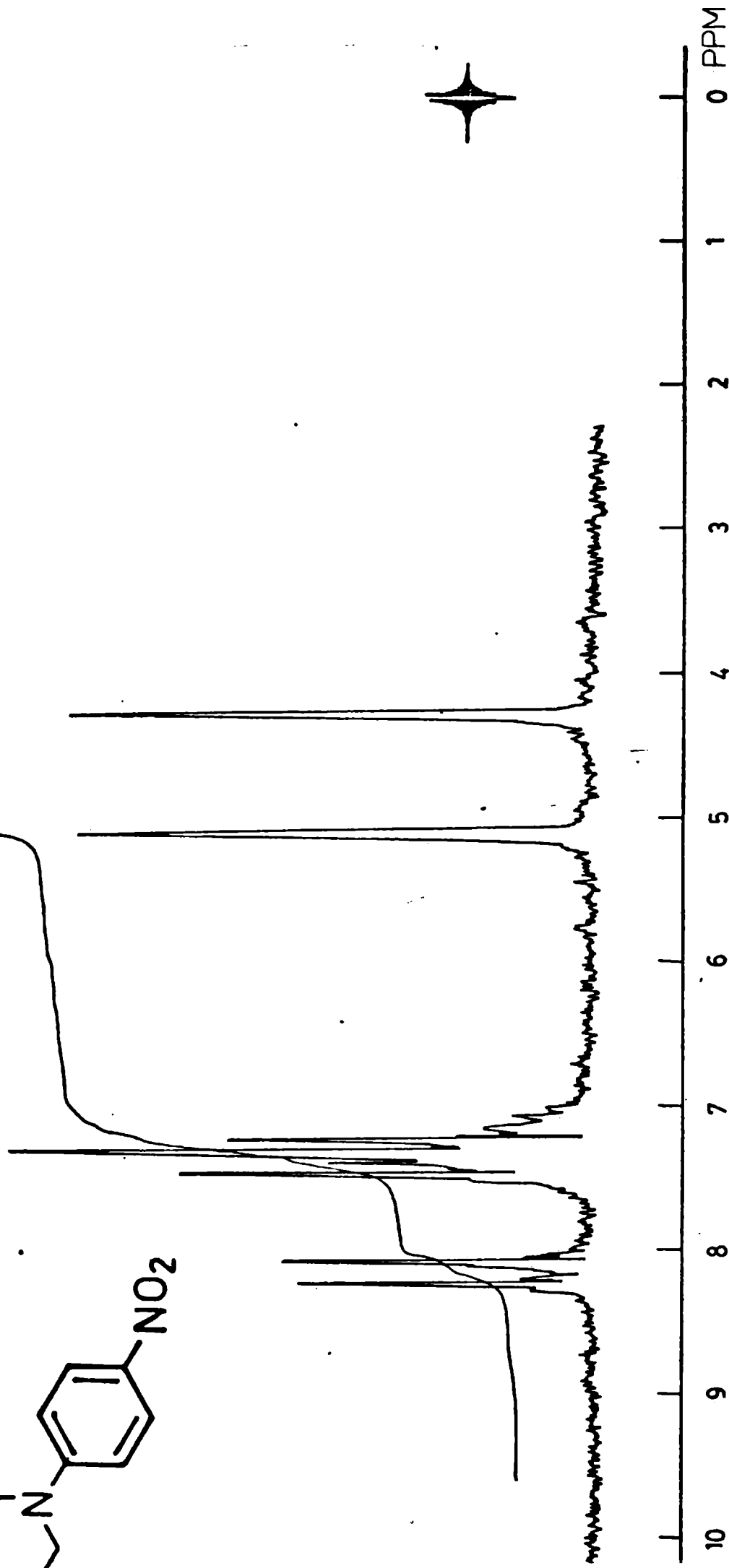
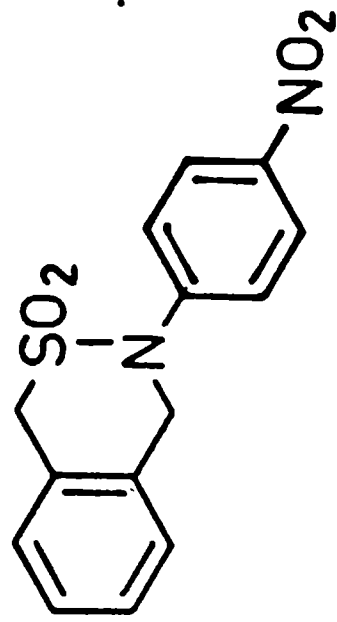


Figura 14: Espectro de  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz) de 3-(p-nitrofenil)-1,2,3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido  
 (V,  $\text{R}^1 = \text{H}$ ;  $\text{R}^2 = \text{p-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ) en  $\text{CDCl}_3$ .

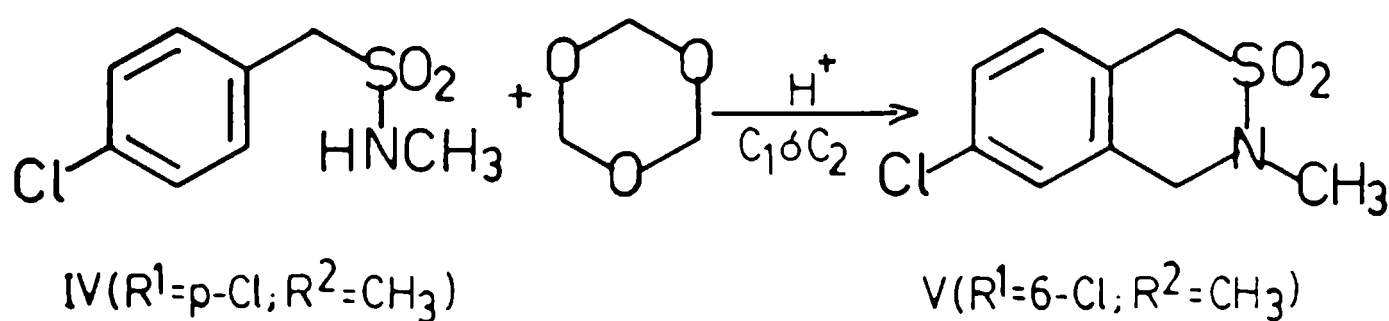
**Análisis:**

Calculado para  $C_{14}H_{12}N_2O_4S$ : %C 55,25; %H 3,97; %N 9,21; %S 10,54

Encontrado: %C 55,00; %H 4,06; %N 9,14; %S 10,60

Conduciendo la reacción por la técnica  $C_2$ , se observó un comportamiento análogo al descrito arriba pero al evaporar el extracto clorofórmico final sólo se obtuvo una insignificante cantidad de producto crudo (sólido negro; 18 mg) del que no se pudo aislar ningún producto.

Ciclización de N-metil-p-cloro-bencilsulfonamida (IV,  $R^1 = p\text{-Cl}$ ;  $R^2 = \text{CH}_3$ )



- a) Operando según la técnica standard ( $C_1$ ) se llegó a un producto crudo, sólido blanco amarillento, que presentó en capa delgada una mancha intensa con trazas de impurezas en la siembra. Este producto fue cristalizado de éter isopropílico para dar la nueva 6-cloro-3-metil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido, V ( $R^1 = 6\text{-Cl}$ ;  $R^2 = \text{CH}_3$ ); p.f. constante 71-72°C; rendimiento 78%.

IR,  $\nu_{\text{SO}_2}$  1350 y 1160 o 1135  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{N-H}}$  no presenta absorción.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  2,87 (s; 3H; N- $\text{CH}_3$ ); 4,23 (s; 2H; S- $\text{CH}_2$ );

4,48 (s; 2H; N-CH<sub>2</sub>); 6,87-7,40 (m; 3H; H-aromáticos)(Fig.15).

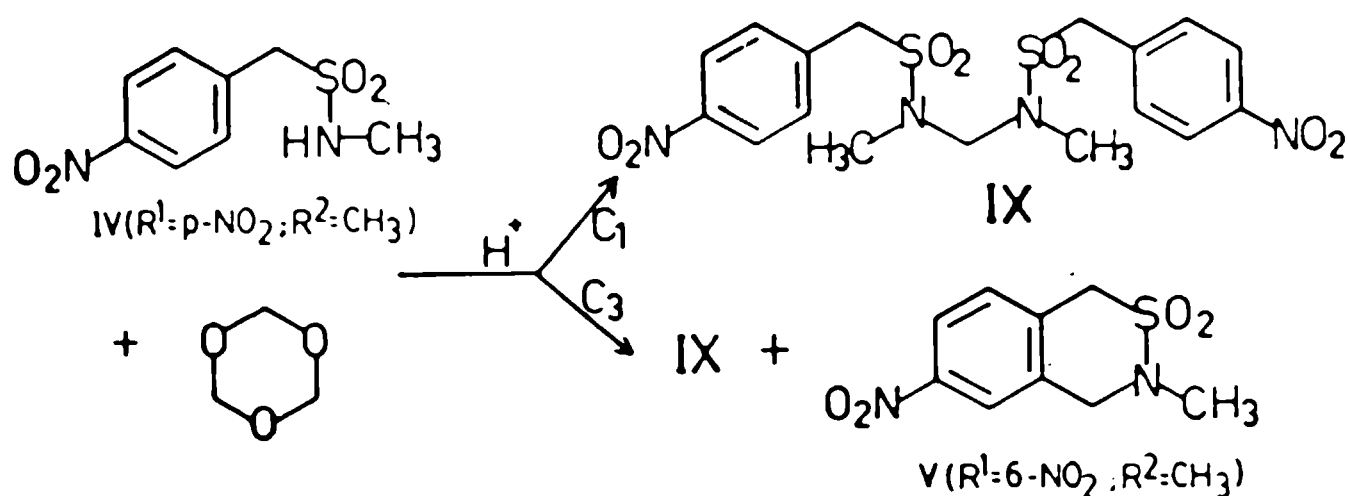
Análisis:

Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>S: %C 46,65; %H 4,35; %N 6,05; %S 13,84; %Cl 15,30

Encontrado: %C 46,47; %H 4,46; %N 5,98; %S 14,10; %Cl 15,58

- b) Se ensayó la reacción también de acuerdo a la técnica C<sub>2</sub>. Luego de 15 minutos de comenzada la reacción, la solución límpida se tornó algo opalescente. El producto crudo obtenido mostró las mismas características que el obtenido en a); fue cristalizado de éter isopropílico rindiendo 80% de 3-metil-6-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido, V (R<sup>1</sup> = 6-Cl; R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>); p.f. 71-72°C. El p.f. mezcla con el producto obtenido siguiendo la técnica standard no mostró depresión y sus espectros de infrarrojo fueron idénticos.

Ciclización de N-metil-p-nitro-bencilsulfonamida (IV, R<sup>1</sup>=p-NO<sub>2</sub>; R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>)



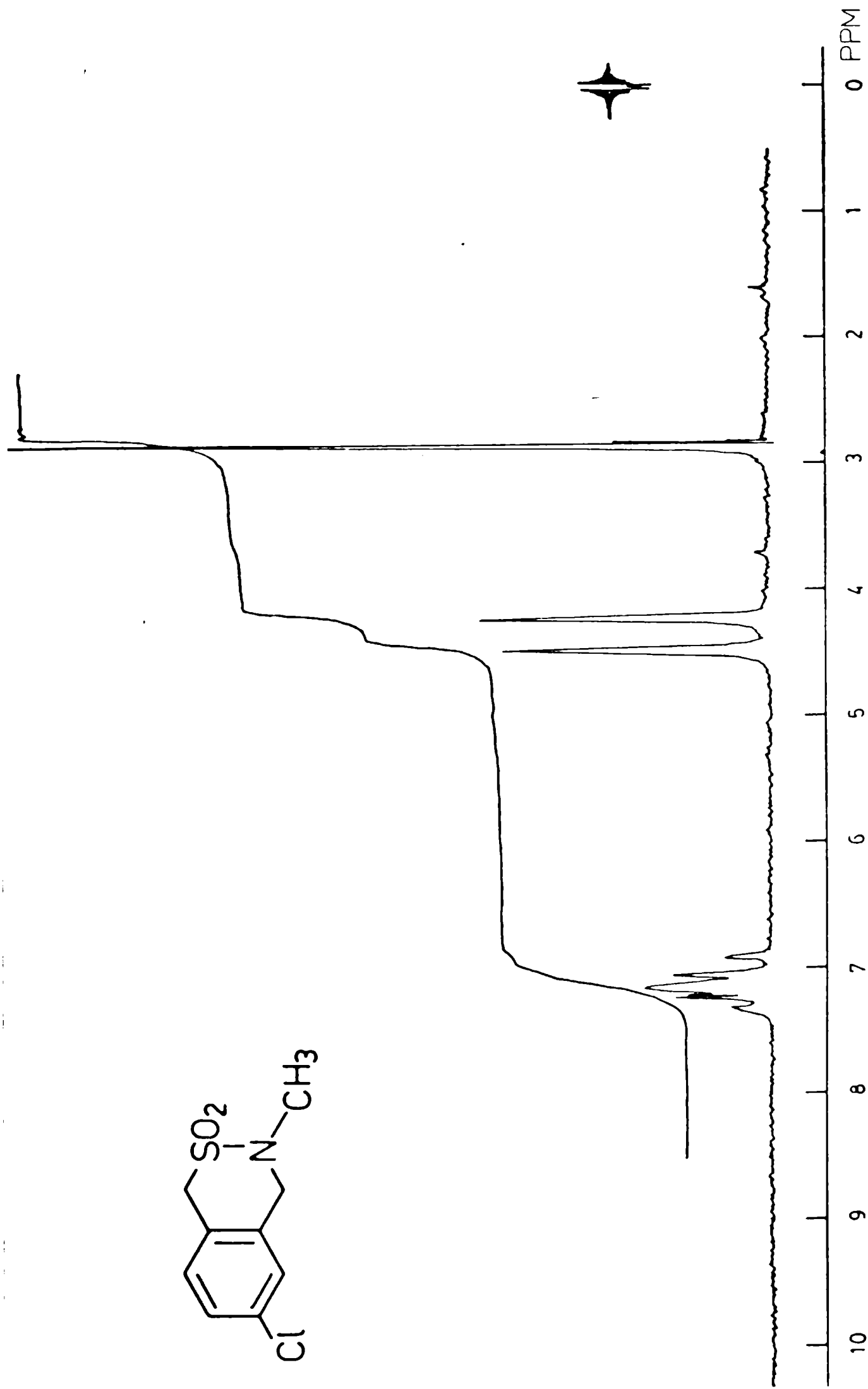


Figura 15: Espectro de <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz) de 3-metil-6-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido

(V, R<sup>1</sup> = 6-Cl; R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>) en CDCl<sub>3</sub>.

a) Siguiendo la técnica standard  $C_1$ , al realizar la extracción con cloroformo se observó la formación de un producto insoluble que fue lavado con solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% y luego con agua. Secado a peso constante dio un sólido blanco que fue cristalizado de alcohol recuperándose 34% de la sulfonamida de partida IV ( $R^1 = p\text{-NO}_2$ ;  $R^2 = \text{CH}_3$ ) identificada por p.f. y p.f. mezcla. Por evaporación de los extractos clorofórmicos se obtuvo un producto crudo que por cromatografía en capa delgada de silicagel mostró varias manchas. Este producto fue disuelto en 5 mL de cloroformo y extraído dos veces con 1 mL de solución acuosa de KOH al 12%. La fase acuosa alcalina fue acidificada al Rojo Congo con HCl acuoso 6N, formándose un precipitado blanco que se lavó con agua y se secó a peso constante recuperándose un 15% adicional (en total 49%) de la N-metil-p-nitro-bencilsulfonamida IV ( $R^1 = p\text{-NO}_2$ ;  $R^2 = \text{CH}_3$ ) identificada como arriba. La fase orgánica que quedó luego de la extracción con álcali fue lavada con agua y secada sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. Por evaporación del solvente se obtuvo un producto que fue cristalizado de acetato de etilo rindiendo 22% de la nueva N,N'-metilen-bis-(N-metil-p-nitro-bencilsulfonamida) IX de p.f. constante 148-149°C; p.f. mezcla con IV ( $R^1 = p\text{-NO}_2$ ;  $R^2 = \text{CH}_3$ ) (p.f. 151 - 152°C) mostró marcada depresión.

IR,  $\nu_{\text{N-H}}$  no presenta absorción;  $\nu_{\text{SO}_2}$  1330 escindido y 1145  $\text{cm}^{-1}$   
NMR (acetona- $d_6$ )  $\delta$  2,87 (s; 6H; dos N- $\text{CH}_3$ ); 4,33 (s; 2H; N- $\text{CH}_2$ -N); 4,60 (s; 4H; dos S- $\text{CH}_2$ ); 8,28 y 7,73 (dos d,  $J = 9$  Hz; cada uno 4H, tomado simplifícadamente como sistema AB, cuatro H-aromáticos orto al  $\text{NO}_2$  y cuatro H-aromáticos restantes, respectivamente).

### Análisis

Calculado para  $C_{17}H_{20}N_4O_8S_2$ ; %C 43,21; %H 4,27; %N 11,86; %S 13,57

Encontrado : %C 43,28; %H 4,45; %N 11,99; %S 13,84

- b) La reacción conducida según la técnica  $C_3$  dio por evaporación del cloroformo un producto crudo sólido amarillento, que por cromatografía en capa delgada de silicagel mostró a  $R_f$  aproximadamente 0,55 dos manchas intensas cercanas y una mucho más tenue algo más arriba. La mancha intensa menos móvil es coincidente con la de la sulfonamida de partida (IV,  $R^1 = p\text{-NO}_2$ ;  $R^2 = \text{CH}_3$ ) sembrada simultáneamente. Operando como en a) el producto se disolvió en cloroformo y se extrajo con solución acuosa de KOH 12% recuperándose 25% de la sulfonamida de partida IV ( $R^1 = p\text{-NO}_2$ ;  $R^2 = \text{CH}_3$ ) que fue identificada por p.f. y p.f. mezcla.

La fase clorofórmica ya extraída con álcali, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , se secó y por evaporación del solvente se obtuvo un producto crudo que fue cristalizado de acetato de etilo para dar la N,N'-metilen-bis-(N-metil-p-nitro-bencilsulfonamida) IX p.f. 148 - 149°C, rendimiento 36% que se elevó a 44% con una cantidad adicional obtenida como tercer producto eluído de la columna que se describe a continuación. La identidad de IX aquí obtenida con la que resultó en a) fue comprobada por p.f. y p.f. mezcla.

Los líquidos madres de cristalización de IX fueron llevados a seco y el residuo cromatografiado en una columna de silicagel (100 veces el peso de la muestra; elución con mezclas de tolueno-acetato de etilo) obteniéndose por reunión de fracciones

(analizadas por capa delgada de silicagel) 3 productos. El primero era muy pequeña cantidad (2 mg) que en capa delgada dio  $R_F$  correspondiente a V ( $R^1 = 6\text{-NO}_2$ ;  $R^2 = \text{CH}_3$ ); ver c).

A continuación se eluyó un aceite amarillo que fue cristalizado de éter isopropílico para dar la nueva N-etoximetil-N-metil-p-nitro-bencilsulfonamida, p.f. 52 - 53°C, rendimiento 3%.

IR,  $\nu_{\text{N-H}}$  no presenta absorción;  $\nu_{\text{SO}_2}$  1340 y 1150  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,22 (t, J = 7 Hz; 3H;  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 2,87 (s; 3H; N- $\text{CH}_3$ ); 3,53 (c; J = 7 Hz; 2H;  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 4,36 (s; 2H; S- $\text{CH}_2$ ); 4,53 (s; 2H; N- $\text{CH}_2$ ); 8,23 y 7,73 (dos d, J = 9 Hz; cada uno 2H, tomados simplifícadamente como sistema AB, 2H aromáticos orto al  $\text{NO}_2$  y dos H-aromáticos restantes, respectivamente).

EM,  $M^+$  288 m/z (intensidad relativa 1%).

- c) En este caso la reacción fue llevada a cabo también en las condiciones  $C_3$  como en b) pero al hacer el aislamiento se cambió cloroformo por 1,2-dicloroetano.

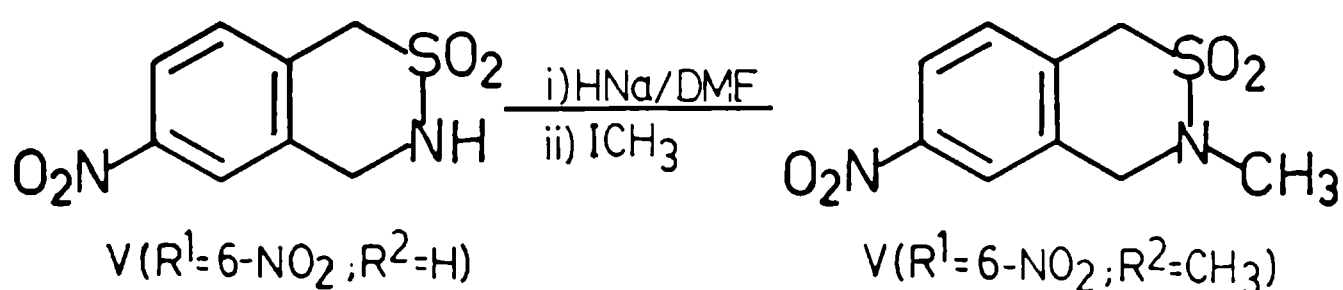
Se obtuvo un producto insoluble en las fases acuosa y orgánica que fue cristalizado de alcohol recuperándose 34% de la N-metil-p-nitro-bencilsulfonamida de partida (IV,  $R^1 = p\text{-NO}_2$ ;  $R^2 = \text{CH}_3$ ) identificada como en b).

De la fase orgánica resultó un producto crudo que fue cristalizado de acetato de etilo rindiendo 29% de IX, p.f. 148 - 149°C que fue identificado con esta sustancia obtenida en a) por p.f. y p.f. mezcla, su rendimiento fue elevado a 35% incluyendo una nueva porción que provino del segundo eluido (cristalizado de acetato de etilo) de la columna siguiente.



Los líquidos madres de cristalización de IX se llevaron a seco y fueron cromatografiados en columna de silicagel (100 veces el peso de la muestra); las fracciones se analizaron en capa delgada de silicagel. El primer material eluido (tolueno-acetato de etilo 9:1) fueron unos pocos miligramos de un sólido que se cristalizó de acetato de etilo para dar la N-metil-6-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido, V ( $R^1 = 6\text{-NO}_2$ ;  $R^2 = \text{CH}_3$ ) p.f. 167 - 168°C; que fue identificado por p.f. mezcla y con incidencia de los espectros de infrarrojo con el producto obtenido a partir de V ( $R^1 = 6\text{-NO}_2$ ;  $R^2 = \text{H}$ ) mediante la N-alquilación que se describe a continuación.

En esta preparación no se detectó la presencia de la N-etoximetil-N-metil-p-nitro-bencilsulfonamida (ver b)) mediante cromatografía en capa delgada en la que se usó como testigo una muestra de la sustancia.



Se operó en un tubo de reacción protegiendo de la humedad; se pesaron 151 mg (0,66 mmol) de 6-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido V ( $R^1 = 6\text{-NO}_2$ ;  $R^2 = \text{H}$ ) y se adicionaron 1,3 mL de dimetilformanida anhidra. A la solución resultante enfriada a 0°C, se agregaron 35 mg (0,66 mmol) de HNa 46% (dispersión en vaselina) y la suspensión obtenida de color rojo púrpura se agitó a temperatura

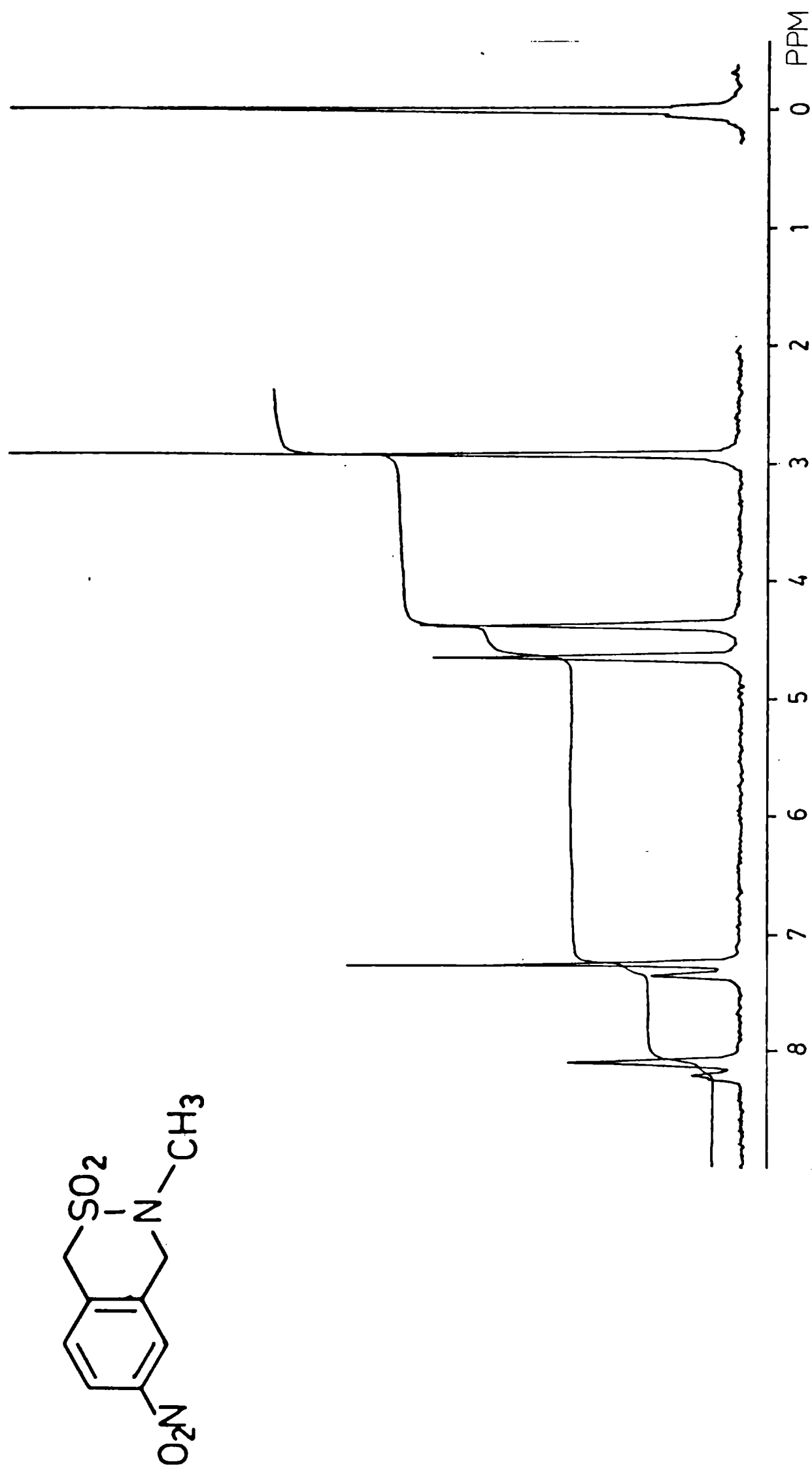
ambiente hasta no observar más desprendimiento de gas. Se adicionaron entonces 0,08 mL (1,33 mmol) de  $\text{ICH}_3$  observándose casi inmediatamente un cambio de color al anaranjado; la agitación se continuó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se diluyó con 5 mL de cloroformo y la solución se lavó con NaOH acuoso 1N y luego con agua fría; el extracto orgánico fue secado sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y por evaporación del solvente se obtuvo un producto sólido amarillo pálido que se lavó con hexano en caliente (eliminación de la vaselina del HNa) enfriando antes de centrifugar y decantar. El sólido amarillo residual se secó y se cristalizó de acetato de etilo rindiendo 77% de la nueva 3-metil-6-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido, V ( $\text{R}^1 = 6\text{-NO}_2$ ;  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ ), p.f. 168-169°C.

IR  $\nu_{\text{N-H}}$  no presenta absorción;  $\nu_{\text{SO}_2}$  1340 y 1160  $\text{cm}^{-1}$   
 NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,92 (s; 3H; N- $\text{CH}_3$ ); 4,38 (s; 2H; S- $\text{CH}_2$ ); 4,64 (s; 2H; N- $\text{CH}_2$ ); 7,30 (d, superpuesto en parte con la señal de  $\text{CHCl}_3$ ); 1H (descontando la señal del  $\text{CHCl}_3$ ); H-8 aromático; 8,09 (s; H-5 aromático) y 8,14 (d, parcialmente superpuesto con la señal precedente, H-7 aromático) (área total 2H) (Figura 16).

#### Análisis

Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : %C 44,62; %H 4,16; %N 11,56; %S 13,24

Encontrado : %C 44,49; %H 4,29; %N 11,70; %S 13,41



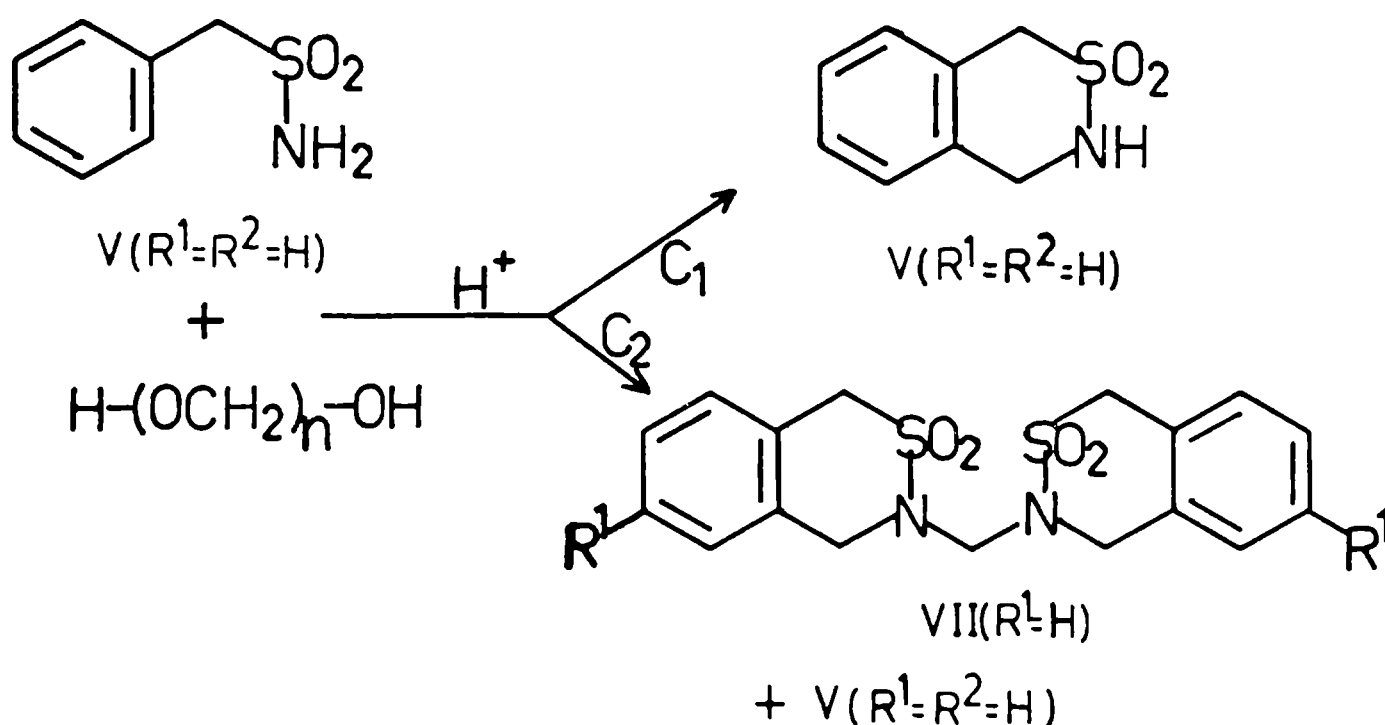
**Figura 16:** Espectro de <sup>1</sup>H-NMR (80 MHz) de 3-metil-6-nitro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido  
(V, R<sup>1</sup> = 6-NO<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>) en CDCl<sub>3</sub>.

B. REACCIONES DE CICLIZACION PARA OBTENER LAS BENZOTIAZINAS V  
EMPLEANDO OTRAS FUENTES DE FORMALDEHIDO EN LUGAR DE S-TRIOXANO

En estas experiencias se usaron como sustratos la bencil-sulfonamida (IV;  $R^1 = R^2 = H$ ) y su N-metil derivado (IV;  $R^1 = H$ ;  $R^2 = CH_3$ ) y como fuentes para generar in situ el formaldehído se recurrió a paraformaldehído y dimetoximetano (metilal).

Las técnicas ( $C_1$  y  $C_2$ ) son las detalladas en A con el reemplazo de s-trioxano por la fuente de formaldehído que se indica en cada caso.

Ciclización de bencil sulfonamida con paraformaldehído



- a) Se operó de acuerdo a la técnica  $C_1$  descripta en A pero usando paraformaldehído 31 mg (equivalentes a 1 mmol de  $\text{CH}_2\text{O}$ ). Se obtuvo un producto crudo que fue cristalizado de acetato de etilo rindiendo 60% de  $\text{V}(\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H})$ , p.f.

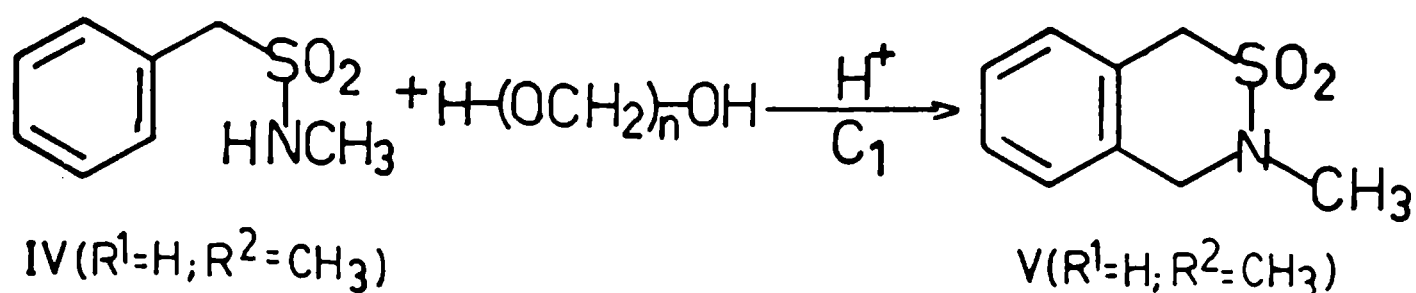
139-140°C (Literatura<sup>(51)</sup> 142°C). Fue identificado por p.f., p.f. mezcla y coincidencia del IR con una muestra existente en el laboratorio<sup>(1)</sup>.

- b) Siguiendo la técnica  $C_2$  el paraformaldehído (31 mg equivalentes a 1 mmol de  $CH_2O$ ) que es insoluble en dicloroetano, fue agregado a continuación de este solvente. En pocos minutos de agitación se tuvo una solución límpida que permaneció así durante el transcurso de las 3 horas de reacción. Se llegó a un producto crudo, sólido oscuro, que no pudo purificarse por cristalización. El análisis cromatográfico en capa delgada de sílica gel mostró una mancha en el origen y otras dos, casi juntas, a  $R_F$  aproximadamente 0,4; la más intensa de ellas coincidió en su movilidad con la de una muestra de la benzotiazina V ( $R^1 = R^2 = H$ ) corrida simultáneamente.

El aislamiento de los productos se hizo mediante una columna cromatográfica de silicagel (130 veces el peso de la mezcla) usando  $Cl_3CH$  como solvente de elución. En primer término se recogió un producto homogéneo según cromatografía en capa fina que fue cristalizado de acetato de etilo para dar N,N'-metilenbis-(1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido) (VII,  $R^1 = H$ ), p.f. 179 - 180°C; rto.6%. El compuesto, no descrito en la literatura, fue identificado por p.f. y p.f. mezcla con una muestra obtenida antes en el laboratorio<sup>(139)</sup>.

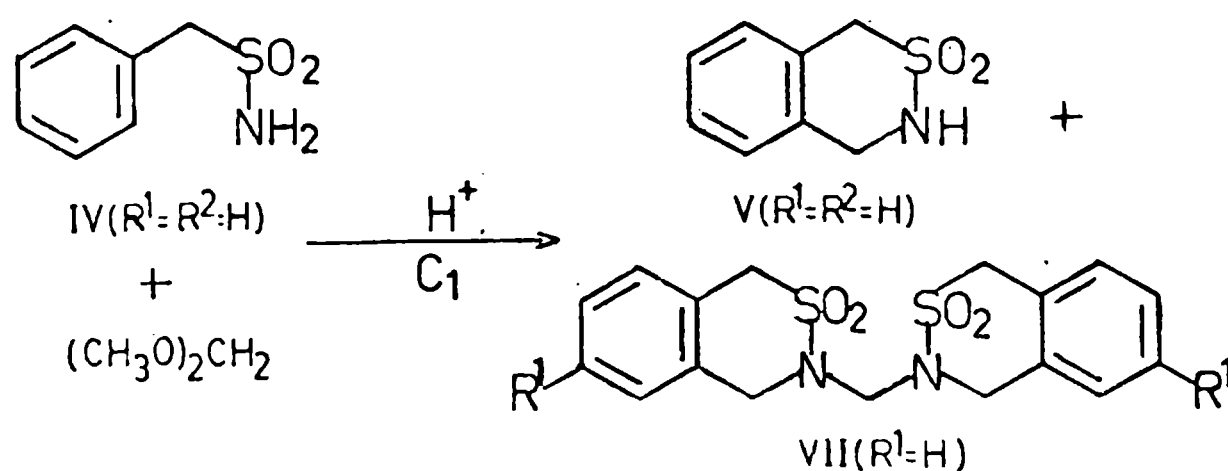
En segundo lugar fue obtenido un sólido blanco (p.f. 141-142°C, rendimiento 56%) que fue cristalizado de acetato de etilo e identificado como V ( $R^1 = R^2 = H$ ) por p.f., p.f. mezcla y comparación de los espectros de IR con una muestra auténtica, tal como se indica en a).

Ciclización de N-metil-bencilsulfonamida con paraformaldehído



Se procedió como en la técnica  $\text{C}_1$  usando paraformaldehído (31 mg equivalentes a 1 mmol de  $\text{CH}_2\text{O}$ ). Como producto crudo se obtuvo un aceite incoloro que fue cristalizado de éter isopropílico rindiendo 93% de 3-metil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido V ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ;  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ ), p.f. 74-75°C (Literatura<sup>(1)</sup> 74-75°C). La identidad de este compuesto con una muestra auténtica preparada anteriormente en el laboratorio<sup>(1)</sup> fue demostrada por p.f, p.f. mezcla y superposición de los espectros infrarrojo.

Ciclización de bencilsulfonamida con dimetoximetano (metilal)

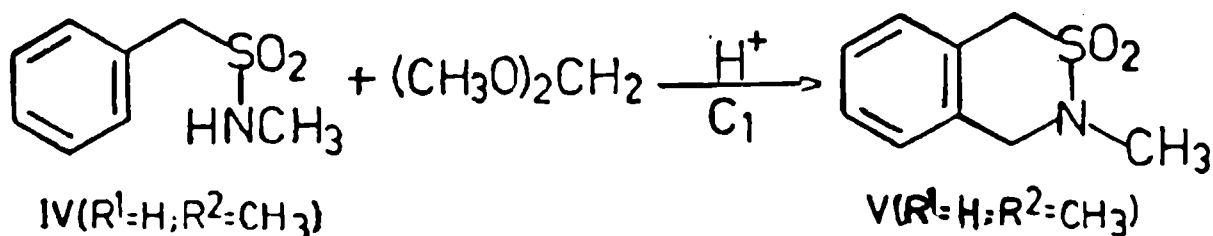


En las condiciones  $C_1$  se disolvió la sulfonamida en AMS, se agregó el TFA y finalmente 0,09 mL (1 mmol) de metilal. Se llegó a un producto crudo, sólido amarillento, que presentó dificultades para ser purificado por cristalización. El análisis cromatográfico por capa delgada de silicagel mostró principalmente 2 manchas cercanas de  $R_F$  aproximadamente 0,4; la mancha principal fue coincidente con la de una muestra de V ( $R^1 = R^2 = H$ ) usada como testigo.

Se hizo entonces una columna usando silicagel como adsorbente (140 veces respecto de la muestra) y cloroformo como eluyente. Según el análisis en capa fina de  $SiO_2$  se reunieron las fracciones obteniéndose dos productos. Uno de ellos, eluido en primer término, fue cristalizado de acetato de etilo rindiendo 13% de N,N'-metilen-bis-(1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido), VII ( $R^1 = R^2 = H$ ) de p.f. 180 - 181°C, identificado como en la reacción de bencilsulfonamida con paraformaldehído.

En segundo lugar, se obtuvo un sólido que purificado por cristalización de acetato de etilo proporcionó 1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido, V ( $R^1 = R^2 = H$ ) de p.f. 144 - 145°C; rendimiento 41%. El espectro de IR es coincidente con el de una muestra auténtica y no se observó depresión del p.f. mezcla.

Ciclización de N-metil-bencilsulfonamida con dimetoximetano (metilal)



Operando como en la reacción precedente se obtuvo como producto crudo un aceite amarillento que fue purificado por cristalización de éter isopropílico para dar 3-metil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido, V ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ;  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ ), p.f. 74-75°C, rendimiento 90%. La identificación de este producto se hizo como está indicado anteriormente en la reacción de IV ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ;  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ ) con paraformaldehído.

Intento de ciclización de bencilsulfonamida con s-tritiano (trímero del tioformaldehído)

Por ser el tritiano insoluble en TFA, al usar la técnica  $\text{C}_1$  se preparó la solución de bencilsulfonamida en AMS, se agregó el TFA y a continuación 46 mg (1/3 de mmol) de s-tritiano sólido. Se reemplazó el tapón de teflon por una salida a una trampa de gases, intercalando un papel impregnado con acetato de plomo que se oscureció a poco de comenzada la reacción (desprendimiento de  $\text{SH}_2$ ). El tritiano permaneció insoluble en la mezcla ácida aunque la cantidad disminuyó algo en el transcurso de la reacción. El producto crudo obtenido por evaporación



del cloroformo era el s-tritiano de partida (39 mg; 85%) que fue cristalizado de alcohol y se identificó por p.f., p.f. mezcla y comparación del espectro IR con el original.

C. REACCIONES DE CICLIZACION EMPLEANDO OTROS ALDEHIDOS EN LUGAR DE FORMALDEHIDO

Intentos de ciclización de bencilsulfonamida con paraldehído (trímero del etanal)\*

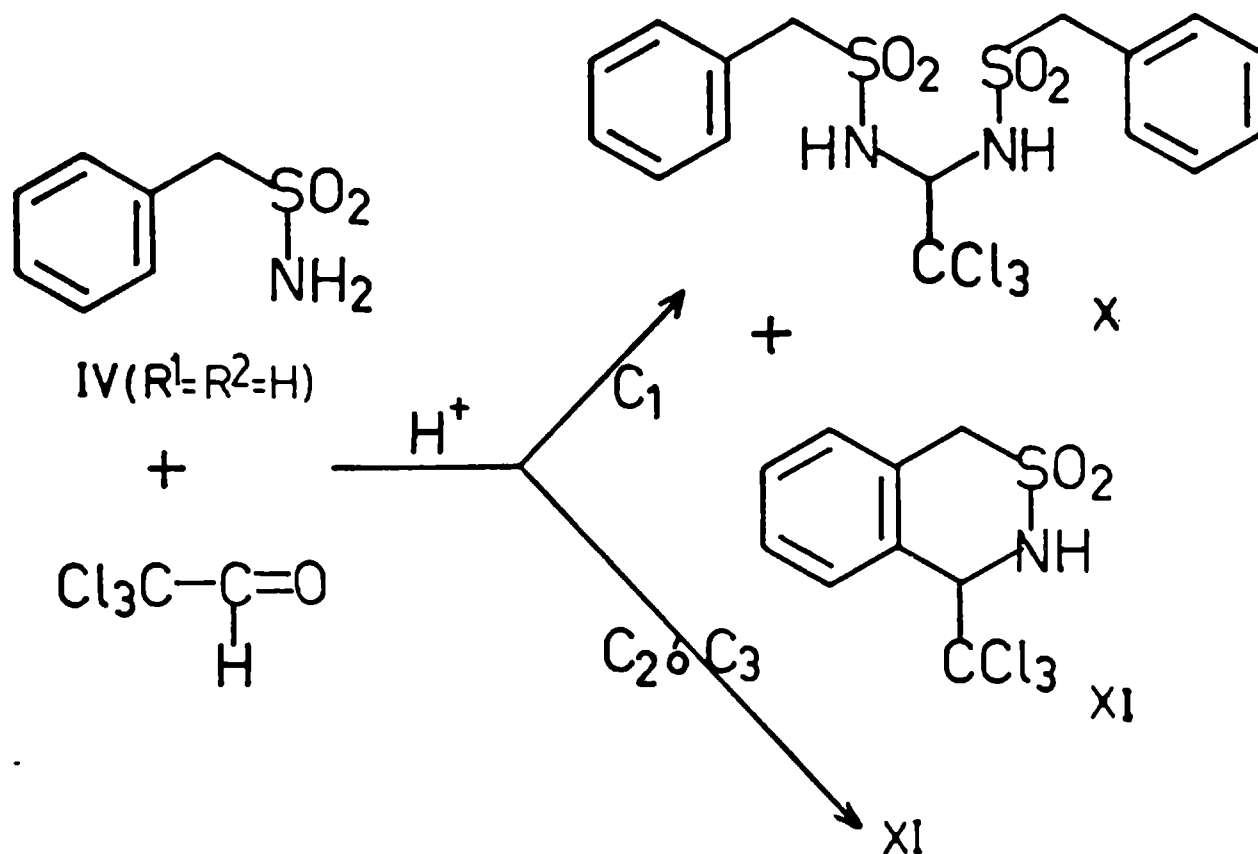
Las ciclizaciones se intentaron por las técnicas  $C_1$  a  $C_3$  y también en las condiciones de  $C_1$  pero prolongando el tiempo de reacción a 24 horas.

En todos los casos el producto crudo obtenido por evaporación del extracto clorofórmico fue escaso (alrededor de 70 mg); fraccionamiento de ese material sea por cristalización directa o por cromatografía de columna de adsorción no condujo a ninguna sustancia pura excepto a una pequeña cantidad (5 - 10%) de la bencilsulfonamida de partida IV ( $R^1 = R^2 = H$ ), identificada por p.f. y p.f. mezcla.

---

\* Para técnicas  $C_1$  -  $C_3$ , ver A.

Ciclización de bencilsulfonamida con tricloroetanal (cloral)



a) La ciclización con este aldehído (0,1 mL equivalente a 1mmol) en las condiciones de reacción C<sub>1</sub> proporcionó un extracto cloroformico que por evaporación rindió un producto crudo que era un sólido blanco amarillento. Por cromatografía en capa fina de SiO<sub>2</sub> se detectaron 3 manchas, la de menor R<sub>F</sub> de igual movilidad que la de una muestra de la bencilsulfonamida de partida sembrada simultáneamente.

El fraccionamiento se hizo por columna de SiO<sub>2</sub> (100 veces el peso de la muestra) usando para eluir mezcla de tolueno-metanol (9 + 1); por reunión de fracciones analizadas por cromatografía en capa delgada de SiO<sub>2</sub> se obtuvieron 3 componentes.

El que eluyó inicialmente era un aceite viscoso que luego de cristalización de isopropanol fue identificado por p.f. (126 - 127°C) y p.f. mezcla como la benzotiazina XI, (Ver b); rendimiento 3%.

A continuación se obtuvo un material sólido blanco amarillento, que fue purificado cristalizando de metanol, p.f. constante 219 - 221°C, rendimiento 17% correspondiente al nuevo 2,2-bis-bencilsulfonamido-1,1,1-tricloroetano, X.

IR,  $\nu_{\text{N-H}}$  3270 y 3200  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{SO}_2}$  1340 y 1150  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR (80 MHz-Acetona- $\text{d}_6$ )  $\delta$  4,60 (s; 4H; dos S- $\text{CH}_2$ ); 5,87 (s, ancho; 1H;  $\text{Cl}_3\text{C-CH}$ ; con  $\text{D}_2\text{O}$ : s, agudo); 7,23-7,62 (m, aproximadamente 10H; H-aromáticos).

Análisis:

Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ : %C 40,73; %H 3,63; %N 5,94; %S 13,59; %Cl 22,54  
%C 40,74; %H 3,75; %N 6,20; %S 13,37; %Cl 22,42

De las últimas fracciones eluidas resultó un sólido blanco que se cristalizó de acetato de etilo-hexano (16%), que por p.f. (101 - 102°C) y p.f. mezcla se identificó como la bencilsulfonamida de partida IV ( $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ ).

La ciclización fue repetida trabajando en las mismas condiciones  $\text{C}_1$  pero aumentando el tiempo de reacción a 3 horas. El producto crudo era un sólido blanco amarillento que por cromatografía en capa delgada mostró la presencia de 3 manchas como en el caso anterior. Se efectuó una columna de silicagel en forma análoga a la precedente obteniéndose 3 productos. El primero en eluir

fue la benzotiazina XI, aceite viscoso que fue cristalizado de isopropanol dando p.f. 126 - 127°C (Rendimiento 21%).

El segundo producto, cristalizado de metanol, rindió 19% de X; p.f. 218 - 220°C.

Finalmente se obtuvo un material que se cristalizó de acetato de etilo-hexano recuperándose 18% de la sulfonamida de partida IV ( $R^1 = R^2 = H$ ) de p.f. 102 - 103°C.

Los tres productos fueron identificados por p.f. mezcla con las respectivas muestras auténticas.

- b) El empleo de 0,1 mL (1 mmol) de cloral en las condiciones de ciclización  $C_2$  proporcionó por evaporación del extracto clorofórmico un sólido pardo con aspecto de resina que se cristalizó de isopropanol rindiendo 58% de 4-triclorometil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido, XI; p.f. 127 - 128°C. Este producto no está descrito en la literatura por lo que fue además caracterizado por su absorción en el IR y datos de NMR y analíticos.

IR,  $\nu_{N-H}$  3240  $cm^{-1}$ ;  $\nu_{SO_2}$  1310 y 1154  $cm^{-1}$ .

NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  4,14 y 4,84 (dos d,  $J = 14$  Hz; 1H cada uno; S- $CH_2$ ); 5,22 (s; 1H;  $Cl_3C-CH$ ); 5,68 (s, ancho; 1H; N-H; con  $D_2O$ : señal que desaparece); 7,00-7,90 (m; 4H; H-aromáticos). (Figura 17).

Análisis:

Calculado para  $C_9H_8Cl_3NO_2S$ : %C 35,96; %H 2,68; %N 4,66; %S 10,67; %Cl 35,38

Encontrado: %C 36,20; %H 2,71; %N 4,55; %S 10,50; %Cl 35,68

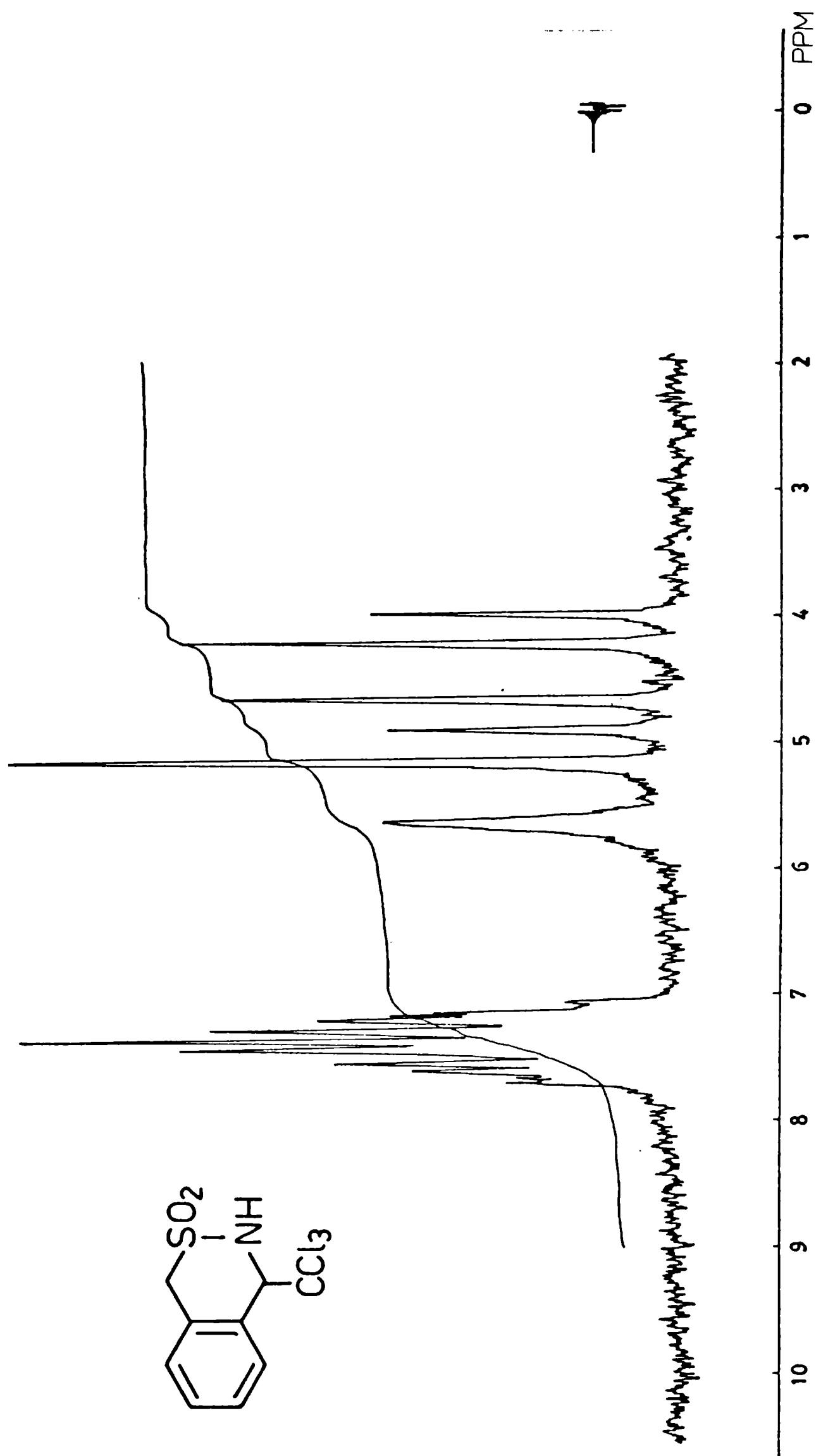


Figura 17: Espectro de  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz) de 4-triclorometil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido  
(XI) en  $\text{CDCl}_3$ .

c) Operando en las condiciones de ciclización  $C_3$  y usando 0,1 mL (1 mmol) de cloral se observó que la mezcla de reacción, apenas agregado el ATFMS, tomó una tonalidad pardo rojiza muy oscura quedando hasta el final de la reacción algo de material insoluble. Al efectuar la partición agua-dicloroetano (usado en lugar de cloroformo) quedó un insoluble, resina parda (aproximadamente 60 mg); por evaporación del dicloroetano resultó un sólido pardo claro. La cromatografía en capa delgada mostró para ambos materiales esencialmente una sola mancha, la del insoluble en el punto de siembra y la del segundo con un  $R_F$  aproximadamente 0,4. El insoluble se desechó y el otro producto crudo fue cristalizado de isopropanol, rindiendo 44% de 4-triclorometil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina, XI, p.f. constante 143 - 144°C, cuyo IR presentó algunas diferencias con el producto obtenido en b) de p.f. 127 - 128°C; el primero muestra todas las bandas del espectro del segundo pero además tres bandas adicionales a 1290, 1150 y 760  $\text{cm}^{-1}$ . (Ver Figura 18 y Figura 19); el p.f. mezcla de ambas muestras no presentó depresión sino que se observó ablandamiento a 125°C y fusión neta a 142 - 143°C.

Usando un microscopio de platina calentable Kofler (C. Reichert Co.) se observó con empleo de polarizador que el producto de p.f. 143 - 144°C presentaba una marcada anisotropía, no así el de p.f. 127 - 128°C. Este último al ser calentado rápidamente (3 ó 4°C por minuto) fundió a la temperatura indicada, pero cuando el calentamiento se hizo lentamente (1°C por minuto) se observó que los cristales que inicialmente era apenas visibles con algunos reflejos amarillos, no fundían entre

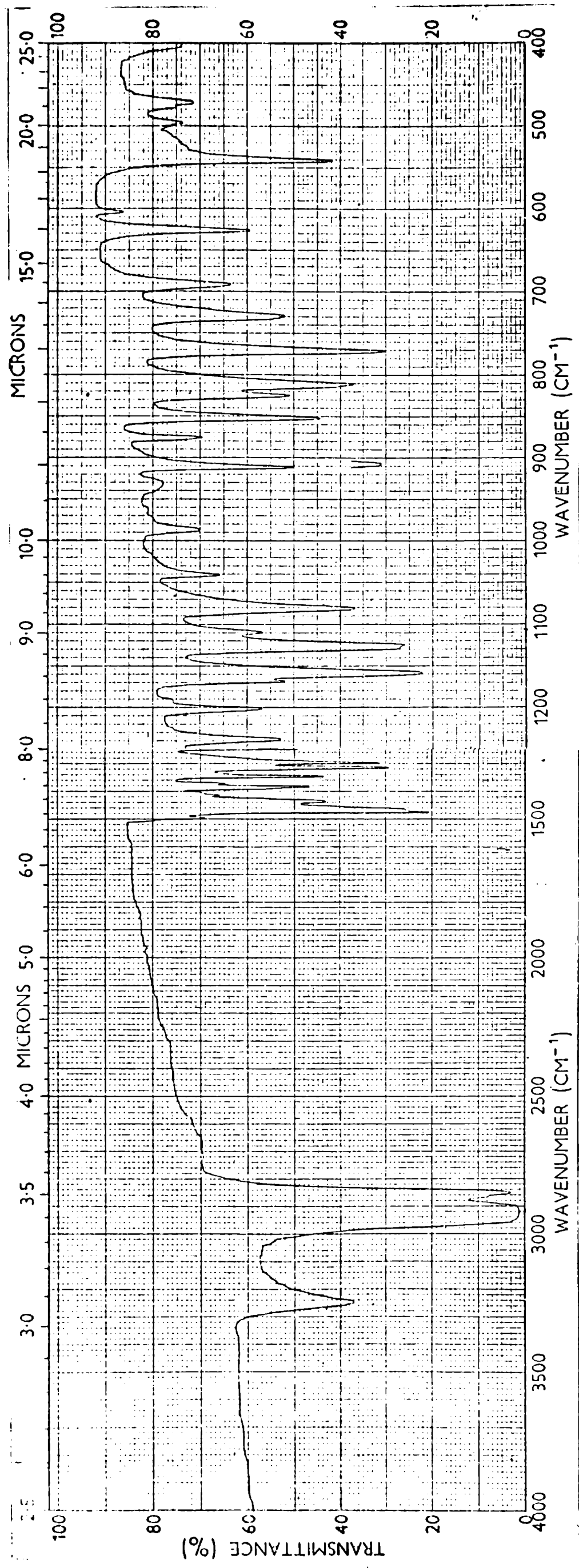


Figura 18: Espectro IR de 4-triclorometil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido (XI) de p.f.

127 - 128°C.



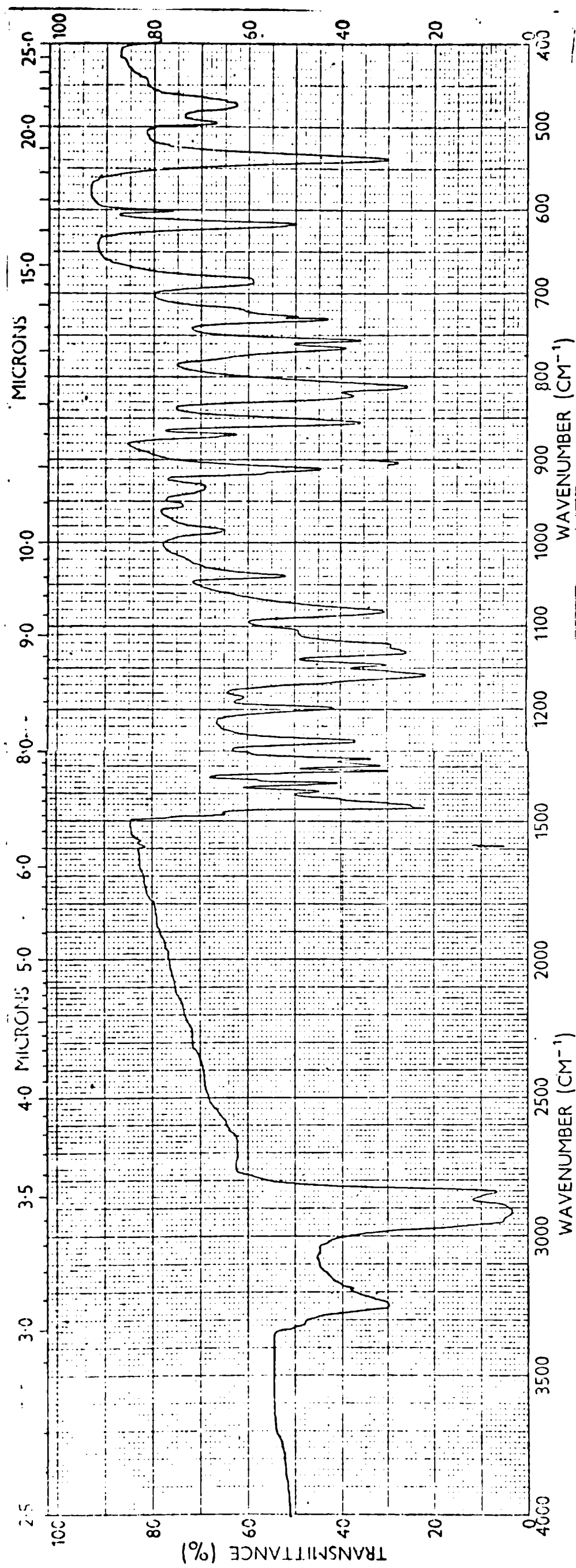


Figura 19: Espectro IR de 4-triclorometil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido (XI) de p.f.

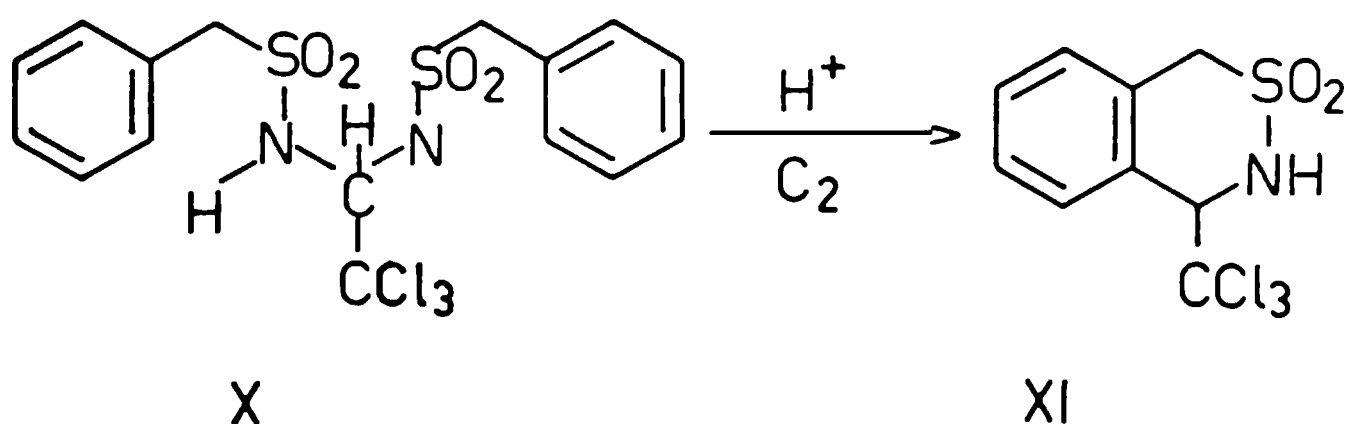
143 - 144°C.

125 y 130°C sino que su fusión neta ocurrió recién a 143-145°C.

Una porción del producto obtenido según b) de p.f. 127 - 128°C fue cristalizada de isopropanol cebando con muestra proveniente de c), p.f. 143 - 144°C, obteniéndose un producto coincidente con este último en su p.f. (143 - 144°C) y en su IR. Además, el producto de p.f. 143 - 144°C fue cristalizado de metanol-éter isopropílico obteniéndose cristales de p.f. 126 - 127°C cuyo IR es idéntico a la sustancia descrita en b) de p.f. 127 - 128°C.

De esta manera quedó demostrado que las especies obtenidas en b) de p.f. 127 - 128°C y en c) de p.f. 143 - 144°C respondían a dos formas cristalinas (dimorfismo) de la misma sustancia.

d) Conversión de X en XI



La sustancia X fue sometida a las condiciones de la técnica  $\text{C}_2$  pero sin agregado de cloral.

Se partió de 60 mg (0,127 mmol) de X que fue agitado 3 horas a 35°C con 0,75 mL de AMS, 0,03 mL de anhídrido TFMS y 0,05 mL de 1,2-dicloroetano. Después de 1 hora de agitación se

tuvo una solución límpida.

El extracto clorofórmico dio un producto crudo que en cromatografía en capa delgada mostró una mancha principal de  $R_F$  concordante con el de una muestra de XI obtenida en b). El crudo fue sublimado ( $120^{\circ}\text{C} / 10^{-3}$  Torr) obteniéndose 30 mg de un producto que por cristalización de isopropanol rindió 66% de la 4-triclorometil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido, XI, de p.f.  $126 - 127^{\circ}\text{C}$ . El p.f. mezcla con la muestra obtenida en b) no presentó depresión.

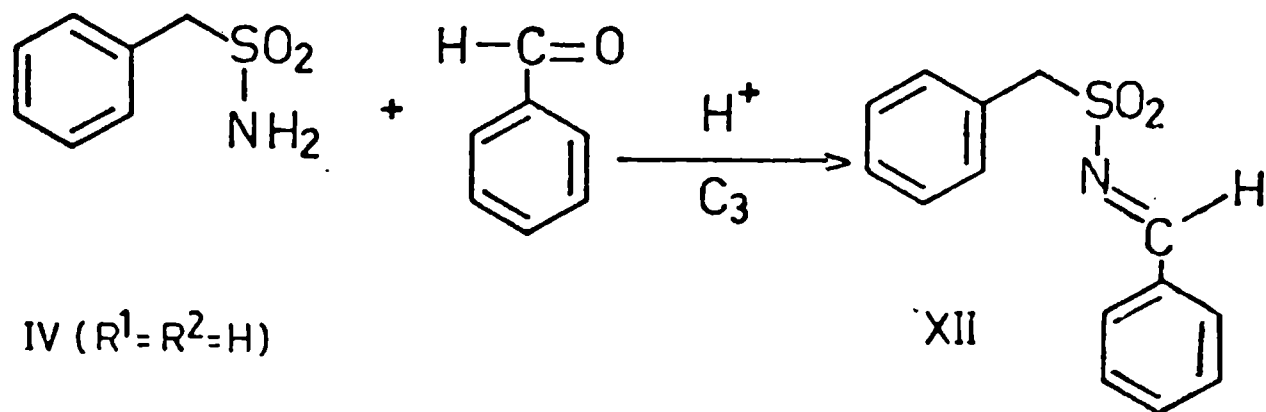
#### Intentos de ciclización de N-metil-bencilsulfonamida con tricloroetanal

Mediante la técnica standard  $C_1$  y con 0,1 mL (1 mmol) de tricloroetanal se obtuvo un extracto clorofórmico seco que era la N-metil-bencilsulfonamida de partida IV ( $R^1 = \text{H}$ ;  $R^2 = \text{CH}_3$ ) casi pura; p.f.  $105 - 107^{\circ}\text{C}$ , recuperación prácticamente cuantitativa. Previa cristalización de acetato de etilo-hexano fue identificada en la forma habitual por p.f., p.f. mezcla y comparación de espectros de IR.

Análogo resultado se obtuvo trabajando según la técnica  $C_2$ ; la sulfonamida de partida recuperada (81%) tenía p.f.  $107 - 108^{\circ}\text{C}$  y su identificación se hizo como arriba.

En cambio con la técnica  $C_3$  al hacer la partición entre agua y cloroformo se separó un abundante sólido (205 mg) coloreado que no fundió por calentamiento hasta  $300^{\circ}\text{C}$ ; el extracto clorofórmico rindió un residuo insignificante.

Intentos de ciclización de bencilsulfonamida con benzaldehído



a) Utilizando 0,1 mL (1 mmol) de benzaldehído en la técnica standard  $C_1$ , el extracto clorofórmico fue escaso (75 mg). Sólo se aislaron puros unos pocos miligramos del sustrato de partida, IV ( $R^1 = R^2 = H$ ) cuya identidad se demostró por no presentar depresión en el p.f. mezcla.

Se llevó al mismo resultado operando en las condiciones anteriores ( $C_1$ ) pero con tiempos de reacción de 24 horas.

b) Aplicando la técnica  $C_3$  se llegó a un abundante producto crudo proveniente de la partición entre agua y solvente orgánico que en este caso fue 1,2-dicloroetano en lugar de cloroformo.

La cristalización del producto crudo de éter isopropílico proporcionó (rendimiento 44%) una sustancia de p.f. constante 94 - 95°C.

IR,  $\nu_{N-H}$  no presenta banda;  $\nu_{SO_2}$  1320 y 1140  $cm^{-1}$

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  4,47 (s; 2H; S- $CH_2$ ); 7,20-8,07 (m; 10H; H-aromáticos); 8,76 (s; 1H; N=CH)

EM,  $M^+$  259 m/z (intensidad relativa 3%)

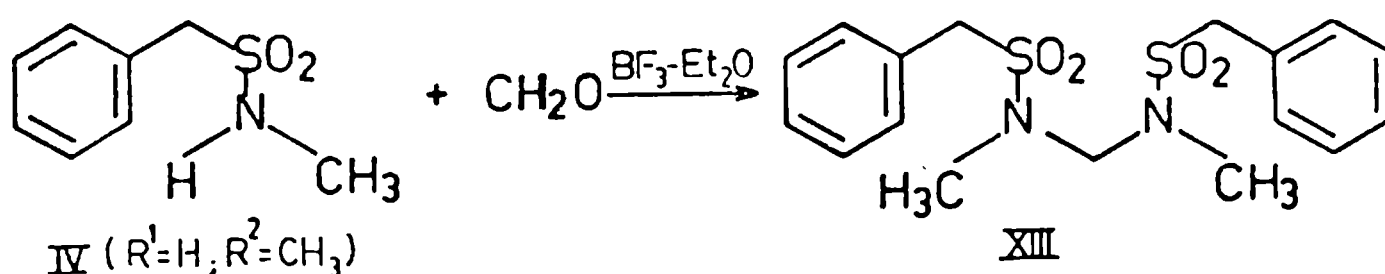
Estos datos permitieron identificar la sustancia como N-benciliden-bencilsulfonamida, XII, conocida en la literatura (140); esto se confirmó por p.f. mezcla y comparación de los espectros infrarrojos con una muestra auténtica<sup>(141)</sup> preparada en el laboratorio.

A partir de los líquidos madres de primera cristalización de XII, se recuperó 9% de la bencilsulfonamida de partida, identificada por p.f. y p.f. mezcla.

Prolongando el tiempo de reacción a 24 horas en las condiciones  $C_3$  sólo se obtuvo una mezcla de numerosos productos de donde no pudo aislarse ninguno puro.

D. INTENTOS DE OBTENCION DE LA BENZOTIAZINA V ( $R^1 = H$ ;  $R^2 = CH_3$ ) USANDO TRIFLUORURO DE BORO COMO AGENTE DE CICLIZACION

Reacción de N-metil-bencilsulfonamida con formaldehído o s-trioxano



a) Se operó siguiendo la técnica descripta en la literatura (48) para la ciclización de algunas N-fenetil-sulfonamidas.

En un Erlenmeyer de 25 mL se colocaron 185 mg (1 mmol) de N-metil-bencilsulfonamida y 10 mL de cloroformo, agregándose 8 gotas (0,16 mL) de BF<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O rectificado. Se agitó magnéticamente obteniéndose una solución límpida sobre la cual se adicionaron 0,08 mL (0,88 mmol) de solución acuosa titulada de formaldehído. Inmediatamente se observó turbidez. Se colocó un tapón de teflon agitándose 15 minutos a temperatura ambiente.

Se agregaron 5 mL de agua y se neutralizó con solución acuosa concentrada de amoníaco (papel tornasol). La fase clorofórmica fue separada, extrayendo la fase acuosa con 10 mL de cloroformo; los extractos orgánicos reunidos se lavaron con 5 mL de agua, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y por evaporación del solvente se obtuvo el producto crudo, sólido blanco. Por cristalización de metanol rindió 47% de la nueva sustancia

XIII, p.f. 153 - 154°C, idéndica por p.f. mezcla a la muestra caracterizada en C).

- b) La reacción se repitió en forma idéntica salvo que se usó un ligero exceso de formaldehído (0,09 mL = 1,035 mmol) obteniéndose similar resultado; rendimiento 53% de XIII, p.f. 152 - 153°C, identificada en la misma forma que en a).
- c) Se operó en forma idéntica a la descripción dada en a) pero usando s-trioxano (33 mg = 0,37 mmol) en lugar de solución de formaldehído; se observó turbidez unos 5 minutos después del agregado del s-trioxano. El producto crudo fue cristalizado de metanol para dar XIII, p.f. 153 - 154°C, rendimiento 50%.

IR,  $\nu_{\text{N-H}}$  no presenta absorción;  $\nu_{\text{SO}_2}$  1330 y 1125  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,63 (s; 6H; dos N-CH<sub>3</sub>); 3,55 (s; 2H; N-CH<sub>2</sub>-N); 4,10 (s; 4H; dos S-CH<sub>2</sub>); 7,03 - 7,53 (m; 10H; H-aromáticos).

#### Análisis

Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ : %C 53,38; %H 5,80; %N 7,32; %S 16,77

Encontrado : %C 53,58; %H 6,04; %N 7,41; %S 16,56

EM,  $\text{M}^+$  382 m/z (intensidad relativa 0,1%)

Los intentos para comprobar la formación en estas reacciones a - c de la benzotiazina V ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ;  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ ) mediante cromatografía en capa fina dieron resultados negativos.

IV. D I S C U S I O N   S O B R E

L O S   R E S U L T A D O S

E X P E R I M E N T A L E S

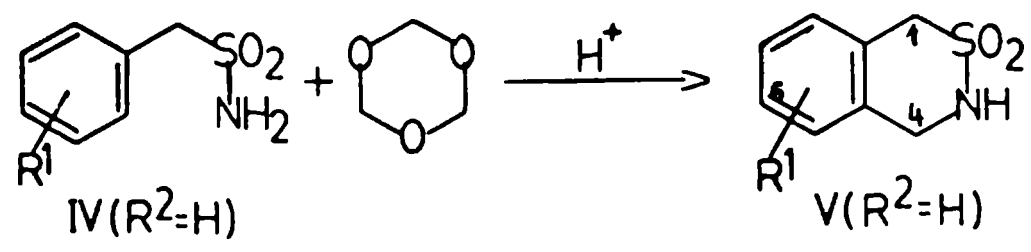


Las bencilsulfonamidas IV usadas como sustratos en las cicli-  
zaciones pueden agruparse en sustituidas en el núcleo aromático o  
bien sobre el nitrógeno y finalmente con sustituyentes en ambas  
porciones estructurales. En la literatura <sup>(1)</sup> figura la cicliza-  
ción en condiciones C<sub>1</sub> de las sulfonamidas IV, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H y IV,  
R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, con rendimientos de 66 y 78% respectivamente; en  
las condiciones C<sub>4</sub> la primera se comportó <sup>(49)</sup> similarmente.

En la Tabla IX se resumen los resultados obtenidos con el pri-  
mer grupo y s-trioxano como fuente de formaldehído. Estos resulta-  
dos son concordantes básicamente con lo esperado, considerando la  
naturaleza de los distintos sustituyentes ensayados.

Así, con un activante fuerte, AcNH en posición para a la del  
cierre del anillo, se obtuvo alto rendimiento de la correspondien-  
te benzotiazina V (R<sup>1</sup> = AcNH; R<sup>2</sup> = H) aún usando las condiciones  
ácidas más suaves de reacción (C<sub>4</sub>). El uso de m-metil-bencilsulfo-  
namida (IV, R<sup>1</sup> = m-CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = H), con un grupo activante más débil  
en la misma posición que el anterior, en iguales condiciones de ci-  
clización condujo a un rendimiento menor. Las condiciones ácidas  
más enérgicas usadas en la técnica C<sub>1</sub> para esta última sulfonamida  
producen un rendimiento similar, observándose además en el produc-  
to crudo (cromatografía en capa delgada) la presencia de otras dos  
sustancias que dificultaron la etapa de purificación. Un derivado  
que puede preverse es el que resulte por ciclización en posición  
orto al metilo para dar V (R<sup>1</sup> = 5-CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = H). Este derivado sin  
embargo, no es fácilmente detectable como se vio con una muestra  
de punto de fusión pocos grados por debajo del de la sustancia pu-  
ra. Esa muestra impura era homogénea en cromatografía de capa del-  
gada, aunque su espectro de NMR mostró la presencia de una impure-  
za que, por la posición de las señales, sería V (R<sup>1</sup> = 5-CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = H).  
Estas otras reacciones en competencia podrían explicar también el

Tabla IX: Ciclización de sulfonamidas IV sustituidas en el núcleo



R <sup>1</sup> (IV)	Técnica	Rto. % (V)	Otros productos
m-AcNH	C <sub>4</sub>	62 (R <sup>1</sup> = 7-AcNH)	Triazina VI (R <sup>1</sup> = o-Cl) Rto 70%
m-CH <sub>3</sub>	C <sub>1</sub>	40 (R <sup>1</sup> = 7-CH <sub>3</sub> )	
	C <sub>4</sub>	44 (R <sup>1</sup> = 7-CH <sub>3</sub> )	
o-Cl	C <sub>1</sub>	1 (R <sup>1</sup> = 8-Cl)	
	C <sub>2</sub>	77 (R <sup>1</sup> = 8-Cl)	Triazina VI (R <sup>1</sup> = p-Cl) Rto 86%
m-Cl	C <sub>1</sub>	49 (R <sup>1</sup> = 7-Cl)	
	C <sub>2</sub>	49 (R <sup>1</sup> = 7-Cl)	
p-Cl	C <sub>1</sub> <sup>(a)</sup>		
	C <sub>2</sub> <sup>(b)</sup>	47 (R <sup>1</sup> = 6-Cl)	Triazina VI (R <sup>1</sup> = p-COOCH <sub>3</sub> ) Rto 77%
	C <sub>3</sub>	85 (R <sup>1</sup> = 6-Cl)	
p-COOCH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub>	52 (R <sup>1</sup> = 6-COOCH <sub>3</sub> )	
	C <sub>4</sub>		
p-COOH	C <sub>1</sub>		Triazina VI (R <sup>1</sup> = p-COOH) Rto 98%
	C <sub>2</sub>		Triazina VI (R <sup>1</sup> = p-COOH) Rto 17%
	C <sub>3</sub>	Descomposición	
P-NO <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>		Triazina VI (R <sup>1</sup> = p-NO <sub>2</sub> ) Rto 68%
	C <sub>2</sub>		Triazina VI (R <sup>1</sup> = p-NO <sub>2</sub> ) Rto 69%
	C <sub>3</sub>	31 (R <sup>1</sup> = 6-NO <sub>2</sub> )	Bis-benzotiazina VII (R <sup>1</sup> = NO <sub>2</sub> ) Rto 24%

(a) Prolongando el tiempo de reacción a 3 horas dio 17% de V (R<sup>1</sup> = 6-Cl) impura y además, una sustancia de p.f. 215-217°C (Ver Parte Experimental). Se obtuvieron resultados similares usando como medio de reacción una mezcla de CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>:P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (10:1 p/p).

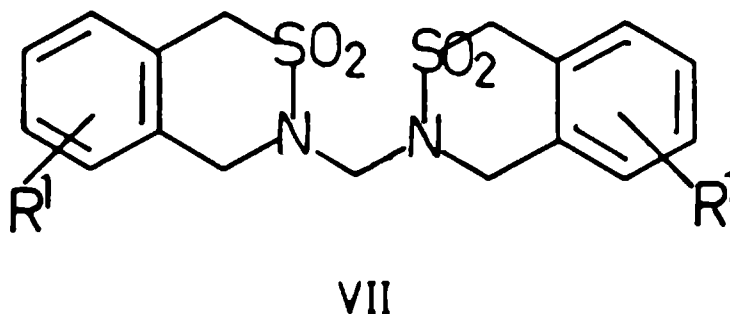
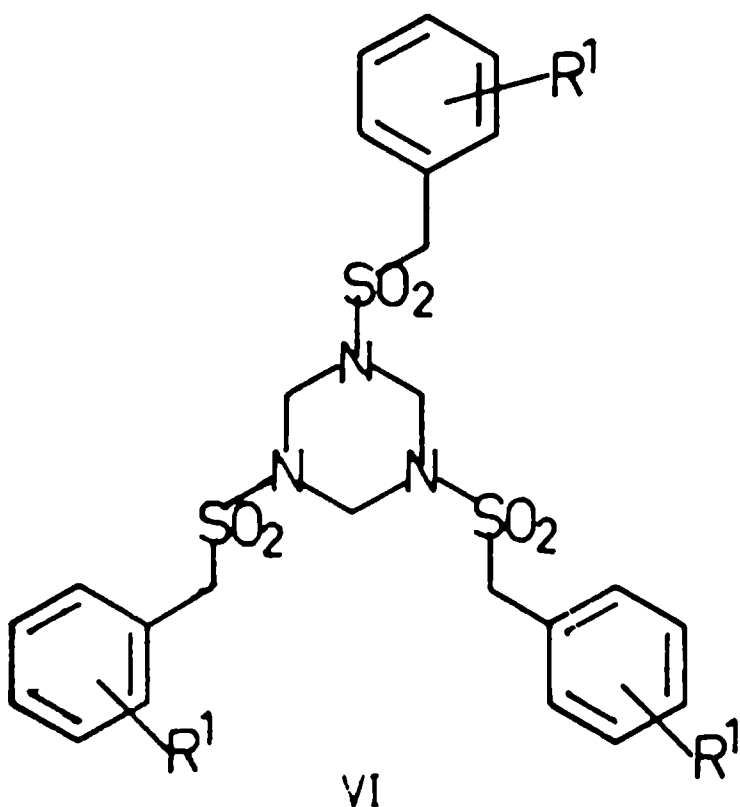
(b) Reduciendo el tiempo a ½ hora se obtuvieron los mismos productos que en (a) pero V fue aislada pura (38%).

que con este activante el rendimiento de V ( $R^1 = 7\text{-CH}_3$ ;  $R^2 = \text{H}$ ) sea inferior al dado <sup>(1)</sup> para la ciclización en iguales condiciones del sustrato sin sustituyente (66%). Este inconveniente no fue observado en el caso de la ciclización de m-acetilamino-bencilsulfonamida pudiendo deberse a un efecto estérico causado por el mayor volumen de este grupo que impediría el ataque en posición orto al sustituyente.

La presencia de desactivantes en el núcleo muestra que en general las condiciones standard ( $C_1$ ) son insuficientes para lograr la sulfonil-amidometilación; en cambio lo que se forma con altos rendimientos son las 1,3,5-triazinas, compuestos del tipo VI.

El aumento de la acidez (condiciones  $C_2$ ) permitió obtener con buenos rendimientos las benzotiazinas V esperadas en los casos de los núcleos sustituidas con un desactivante no muy fuerte, o-cloro y p-cloro-bencilsulfonamidas; es decir el sustituyente en posición meta a la del cierre del anillo.

En cambio para aquellos núcleos más desactivados, como en el caso de p-carboxi y p-nitro-bencilsulfonamida, los resultados fueron negativos.



Con la p-nitro-bencilsulfonamida (IV,  $R^1 = p\text{-NO}_2$ ;  $R^2 = H$ ) se requirieron condiciones aún más ácidas ( $C_3$ ) para llegar a la benzotiazina buscada V ( $R^1 = 6\text{-NO}_2$ ;  $R^2 = H$ ) que resultó con bajo rendimiento, similar al del otro producto, la bis-benzotiazina VII ( $R^1 = NO_2$ ). Por otro lado, la p-carboxi-bencilsulfonamida en esas mismas condiciones  $C_3$  sufre una descomposición que es prácticamente total.

La conveniencia del uso de las condiciones más enérgicas de reacción  $C_3$  se ve en otros dos ejemplos; al pasar de la técnica  $C_2$  a  $C_3$  se incrementó notablemente el rendimiento de la 6-cloro-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido (V,  $R^1 = 6\text{-Cl}$ ;  $R^2 = H$ ) y usando esas condiciones  $C_3$  se pudo obtener la benzotiazina V ( $R^1 = 6\text{-COOCH}_3$ ;  $R^2 = H$ ) que se aisló con buen rendimiento.

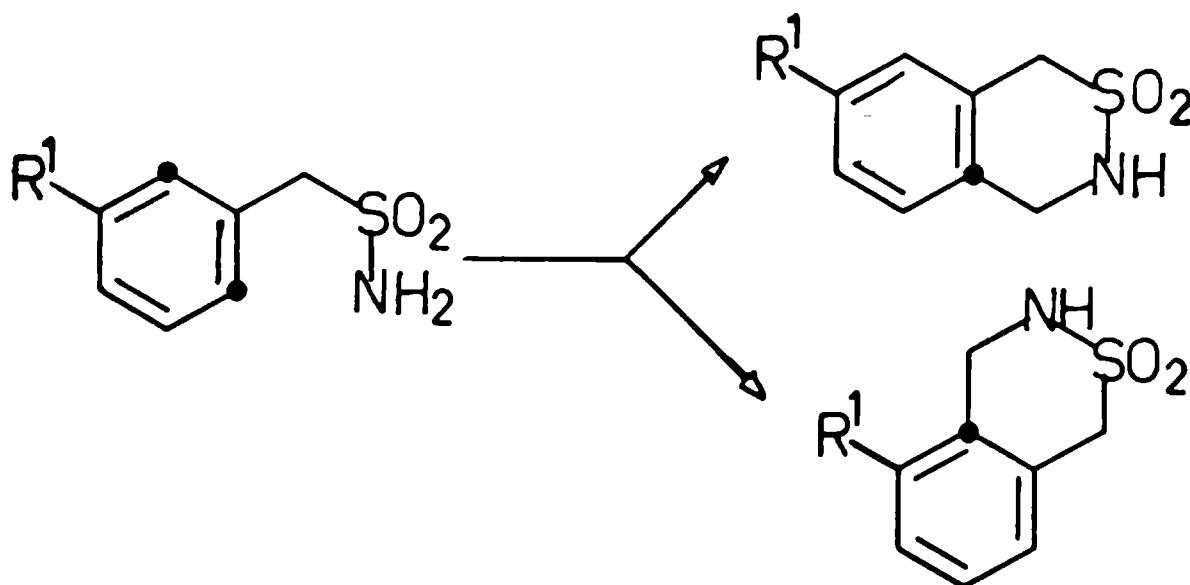
El mismo sustituyente cloro pero en posición para (IV,  $R^1 = m\text{-Cl}$ ;  $R^2 = H$ ) a la que va a ser atacada, ejerce como es conocido en sustitución electrofílica, una desactivación menor que sí está en meta (IV,  $R^1 = o\text{-Cl}$ ;  $R^2 = H$ ; IV,  $R^1 = p\text{-Cl}$ ;  $R^2 = H$ ), de ahí que la sulfonamida IV ( $R^1 = m\text{-Cl}$ ;  $R^2 = H$ ) se cicla tanto según la técnica  $C_1$  como  $C_2$  con igual resultado.

La p-cloro-bencilsulfonamida (IV,  $R^1 = p\text{-Cl}$ ;  $R^2 = H$ ) en razón de su relativa resistencia a la sulfonil-amidometilación, fue elegida como sustrato para comparar la eficiencia de distintas condiciones de reacción; los resultados están incluidos en la Tabla IX.

Por otro lado, se aislaron varias nuevas triazinas del tipo VI que han sido<sup>(1)</sup> interpretadas como productos cinéticos que se forman en estas reacciones de sulfonil-amidometilación intramolecular. En un ejemplo este producto cinético fue convertido en el termodinámico; el compuesto VI ( $R^1 = p\text{-COOCH}_3$ ) fue sometido a las condiciones de ciclización  $C_3$  sin usar trioxano y de este modo se llegó a la benzotiazina V ( $R^1 = 6\text{-COOCH}_3$ ;  $R^2 = H$ ) con 72% de rendimiento.

La asignación de las estructuras de las sustancias nuevas de este trabajo se hizo mediante datos espectroscópicos (IR, NMR y en algunos casos,  $M^+$  por EM) y análisis elemental. En algunos casos para confirmar la estructura se sintetizó la sustancia por una vía inequívoca; por ejemplo, la benzotiazina V ( $R^1 = H$ ;  $R^2 = C_6H_5CH_2$ ) proveniente de sulfonil-amidometilación fue identificada con una muestra obtenida por N-bencilación de la benzotiazina V ( $R^1 = R^2 = H$ ).

Esa asignación para los productos de ciclización V provenientes de sulfonamidas IV con sustituyente nuclear  $R^1$  en posición meta merece una mención aparte; en estas sulfonamidas cabe en principio la formación de dos derivados diferentes, por cierre del anillo en orto o bien en para al sustituyente.



Hemos concluido que el derivado aislado y aquí descripto es el que resulta por reacción en para al grupo sustituyente sobre la base de los siguientes datos. Tanto en el producto de ciclización de IV ( $R^1 = m-CH_3$ ;  $R^2 = H$ ) como en el de IV ( $R^1 = m-AcNH$ ;  $R^2 = H$ ) el análisis y la asignación de las señales en la zona aromática del NMR permiten concluir que la posición del respectivo sustituyente es 7.

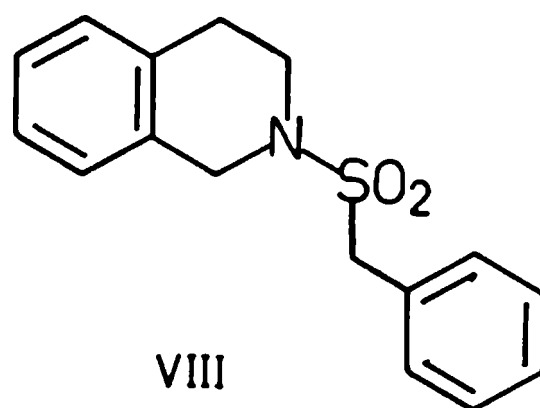
En cambio, el NMR del producto que se obtuvo a partir de IV ( $R^1 = m\text{-Cl}$ ;  $R^2 = H$ ) muestra un multiplete en la zona aromática en el que no se pudieron hacer asignaciones individuales para los distintos hidrógenos. Por eso en este ejemplo se ha recurrido al análisis de la absorción en el IR de la zona  $2000\text{-}1665\text{ cm}^{-1}$  utilizada <sup>(142)</sup> para distinguir diferentes tipos de sustitución en aromáticos. Este análisis se vio facilitado al disponerse de dos derivados, V ( $R^1 = 8\text{-Cl}$ ;  $R^2 = H$ ) y V ( $R^1 = 6\text{-Cl}$ ;  $R^2 = H$ ), de estructura inequívoca ya que en la ciclización de sus respectivas sulfonamidas IV ( $R^1 = o\text{-Cl}$ ;  $R^2 = H$  y  $R^1 = p\text{-Cl}$ ;  $R^2 = H$ ) sólo puede originarse un único isómero; ambos compuestos cíclicos fueron modelos de sustitución 1,2,3 y 1,2,4 respectivamente y sus absorciones en esa zona responden a lo indicado en la literatura <sup>(142)</sup>. El producto de ciclización de IV ( $R^1 = m\text{-Cl}$ ;  $R^2 = H$ ) mostró en esa zona del IR un "pattern" de absorción bien diferente al de V ( $R^1 = 8\text{-Cl}$ ;  $R^2 = H$ ) y en cambio similar al de V ( $R^1 = 6\text{-Cl}$ ;  $R^2 = H$ ); esto llevó a la conclusión de que la posición del sustituyente en el derivado en estudio es 7 (anillo bencénico sustituido 1,2,4). La Figura 3 (Ver Parte Experimental) muestra las absorciones infrarrojas mencionadas.

Los resultados provenientes de experiencias con bencilsulfonamidas N-sustituídas están incluidos en la Tabla X. Estos sustratos dieron en general usando la técnica standard ( $C_1$ ), altos rendimientos de las correspondientes 2,3-benzotiazinas V. Una excepción lo constituyó la N-fenil-bencilsulfonamida que dio tanto con  $C_1$  como con  $C_4$  sólo productos resinosos.

El grupo t-butilo sobre el nitrógeno no resiste las condiciones ácidas aquí empleadas ni aún las más débiles de la técnica  $C_4$ . Así la N-t-butil-bencilsulfonamida (IV,  $R^1 = H$ ;  $R^2 = t\text{-C}_4\text{H}_9$ ) con el procedimiento standard ( $C_1$ ) condujo al producto cíclico V

( $R^1 = R^2 = H$ ); además, en las condiciones más suaves  $C_4$  se aisló únicamente la bencilsulfonamida IV ( $R^1 = R^2 = H$ ) con bajo rendimiento. En la literatura <sup>(101)</sup> hay antecedentes sobre la escisión de N-t-butil-sulfonamidas por ácidos.

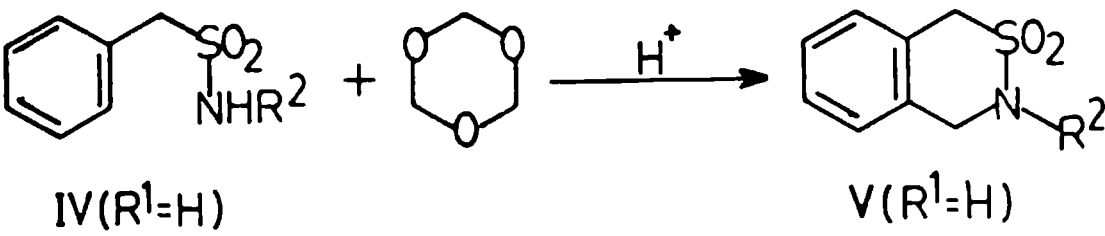
Por otro lado, es de hacer notar que el uso de N-bencil-bencilsulfonamida (IV,  $R^1 = H$ ;  $R^2 = C_6H_5CH_2$ ) dio buen rendimiento de la benzotiazina correspondiente. En cambio, cuando se llevó a cabo la reacción con 2-fenetil-bencilsulfonamida (IV,  $R^1 = H$ ;  $R^2 = C_6H_5CH_2CH_2$ ) no pudo detectarse la presencia de la benzotiazina V ( $R^1 = H$ ;  $R^2 = C_6H_5CH_2CH_2$ ) esperada, sino que debido a una reacción de sulfonilamidometilación intramolecular con participación del núcleo aromático del sustituyente sobre el N, se obtuvo la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina VIII; contrariamente, esta reacción no ocurre partiendo de la N-bencil-bencilsulfonamida pues en su ciclización no hay indicios del heterociclo análogo a VIII pero con anillo nitrogenado de 5 átomos.



La sustancia VIII fue obtenida además, por reacción de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y cloruro de bencilsulfonilo, mientras que V ( $R^1 = H$ ;  $R^2 = C_6H_5CH_2CH_2$ ) pudo ser obtenida a partir de V ( $R^1 = R^2 = H$ ) y tosilato de 2-fenetilo.

Los dos ejemplos ensayados de sulfonamidas sustituidas en el núcleo y en el nitrógeno fueron IV ( $R^1 = p\text{-Cl}$ ;  $R^2 = CH_3$ ) y IV ( $R^1 = p\text{-NO}_2$ ;  $R^2 = CH_3$ ) (Tabla XI).

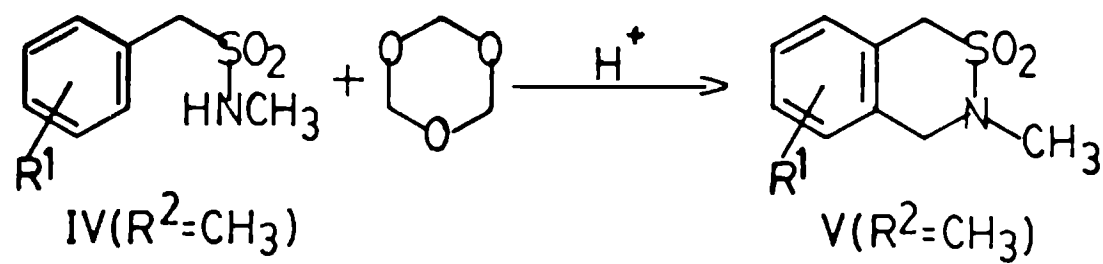
Tabla X: Ciclización de sulfonamidas IV sustituidas sobre el ní-  
trógeno



R <sup>2</sup>	Técnica	Rto. %	Otros productos
CH <sub>3</sub>	C <sub>1</sub>	78 <sup>(1)</sup>	
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>1</sub>	88	
i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>1</sub>	90	
t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>1</sub> C <sub>4</sub>		V (R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H); Rto. 63% IV (R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H); Rto. 29%
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	58	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>		N-bencilsulfonil-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolina VIII Rto. 29%
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>1</sub> o C <sub>4</sub>	No se aislan productos	
p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>1</sub>	70	
p-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>1</sub>	48	



Tabla XI: Ciclización de sulfonamidas IV sustituidas en el núcleo y sobre el nitrógeno

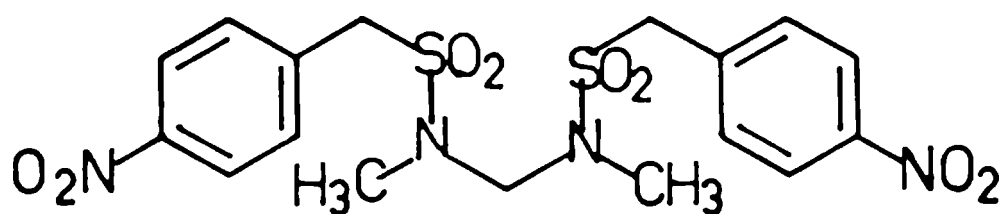


$R^1$ (IV)	Técnica	Rto % (V)	Otros productos
p-Cl	$C_1$	78 ( $R^1=6-Cl$ )	
	$C_2$	80 ( $R^1=6-Cl$ )	
p-NO <sub>2</sub>	$C_1$		IX (22%); IV de partida (49%)
	$C_3$	<1 ( $R^1=6-NO_2$ )	IX (44%); IV de partida (25%); N-etoxi-N-metil-bencilsulfonamida (3%)
	$C_3^{(a)}$	<1 ( $R^1=6-NO_2$ )	IX (35%); IV de partida (34%)

(a) En la etapa de aislamiento se reemplazó el  $CHCl_3$  (con alcohol como conservador) por 1,2-dicloroetano.

La primera, tanto en las condiciones  $C_1$  como  $C_2$ , dio alto rendimiento del correspondiente producto cíclico V ( $R^1 = 6\text{-Cl}$ ;  $R^2 = \text{CH}_3$ ). La introducción del sustituyente sobre el nitrógeno mejora significativamente el resultado de la ciclización en concordancia con el ya conocido <sup>(1)</sup> para N-metil-bencilsulfonamida (rendimiento de V,  $R^1 = \text{H}$ ;  $R^2 = \text{CH}_3$ , 78%) con respecto a bencil-sulfonamida (Rto. de V,  $R^1 = R^2 = \text{H}$ , 66%).

En cambio, en la reacción de la N-metil-p-nitro-bencilsulfonamida (IV,  $R^1 = p\text{-NO}_2$ ;  $R^2 = \text{CH}_3$ ) aún con la técnica  $C_2$  el producto principal es la N,N'-metilen-bis-(N-metil-p-nitro-bencilsulfonamida) (IX) y además de recuperarse sustrato de partida, sólo se obtuvo por cromatografía en columna una cantidad insignificante del cíclico V ( $R^1 = 6\text{-NO}_2$ ;  $R^2 = \text{CH}_3$ ). Este último fue identificado con una muestra obtenida por N-metilación de V ( $R^1 = 6\text{-NO}_2$ ;  $R^2 = \text{H}$ ). En esa última ciclización por  $C_3$  se formó además, una pequeña cantidad de la N-etoximetil-N-metil-bencilsulfonamida (sustancia nueva que fue caracterizada por p.f. y datos de IR, NMR y EM pero no por análisis elemental); es un artificio originado por reacción con el alcohol que contiene el cloroformo, solvente éste usado en la etapa de aislamiento. Reemplazando el cloroformo por 1,2-dicloroetano esa sustancia no se encontró entre los productos.



IX

La posibilidad de reemplazar el s-trioxano por otras fuentes que generen formaldehído "in situ" se ensayó empleando como sustratos bencilsulfonamida IV ( $R^1 = R^2 = H$ ) y su N-metilderivado IV ( $R^1 = H$ ;  $R^2 = CH_3$ ) y como reactivos metilal y paraformaldehído.

En condiciones standard ( $C_1$ ) y frente a bencilsulfonamida (IV,  $R^1 = R^2 = H$ ) ambos reactivos condujeron a la benzotiazina V ( $R^1 = R^2 = H$ ), el paraformaldehído con un rendimiento (60%) comparable al de la literatura (66%) empleando s-trioxano <sup>(1)</sup>, mientras que con metilal el rendimiento fue netamente inferior (41%). Aún recurriendo a un medio de mayor acidez (técnica  $C_2$ ) con paraformaldehído no se logró mejorar los resultados sino que el rendimiento fue algo menor (56%).

Estos rendimientos inferiores podrían deberse a reacciones secundarias como la que conduce al compuesto VII ( $R^1 = H$ ) que se aísla en la reacción con paraformaldehído ( $C_2$ ) y en proporción aún mayor con metilal ( $C_1$ ) (Tabla XII).

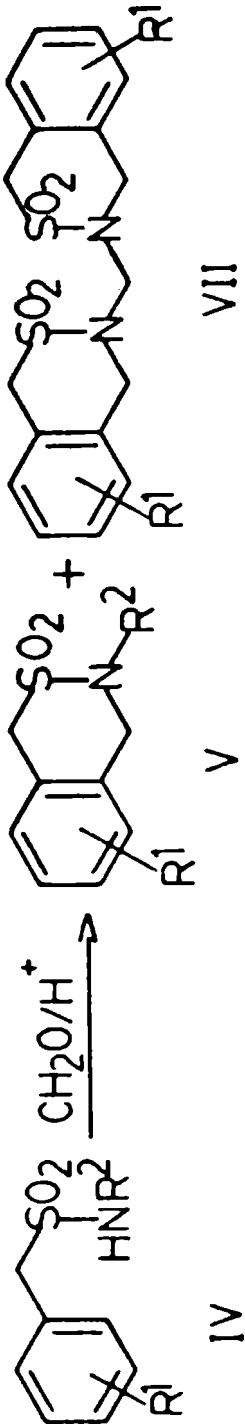
Con la N-metil-bencilsulfonamida (IV,  $R^1 = H$ ;  $R^2 = CH_3$ ) en cambio, tanto el metilal como el paraformaldehído condujeron a la obtención del producto de ciclización V ( $R^1 = H$ ;  $R^2 = CH_3$ ) con rendimientos  $\geq 90\%$ , que superan al de la literatura (78%) obtenido con empleo de s-trioxano <sup>(1)</sup>. Es de mencionar que en ejemplos como éste en los que  $R^2 \neq H$ , no puede ocurrir la reacción secundaria mencionada para dar compuestos del tipo VII.

Estos resultados indican que las tres fuentes de formaldehído son útiles y eventuales ventajas podrán depender de cada sustrato.

Por otro lado, la reacción de ciclización de la bencilsulfonamida (IV,  $R^1 = R^2 = H$ ) usando s-tritiano dio resultado negativo.

Los ensayos de reemplazo del formaldehído por otros aldehídos también se hicieron usando como sustrato la bencilsulfonamida

Tabla XII: Reacciones de ciclización de las sulfonamidas V ( $R^1 = R^2 = H$ ) y V ( $R^1 = H; R^2 = CH_3$ ) con paraformaldehído y metilal.



IV	Fuente de H <sub>2</sub> CO	Técnica	Producto V	Rto. %	Otros productos
R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H <sup>(a)</sup>	metilal	C <sub>1</sub>	R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =H	41	VII, R <sup>1</sup> = H; 13%
	paraformaldehído	C <sub>1</sub>	R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =H	60	
R <sup>1</sup> =H; R <sup>2</sup> =CH <sub>3</sub>		C <sub>2</sub>	R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =H	56	VII, R <sup>1</sup> = H; 6%
	metilal	C <sub>1</sub>	R <sup>1</sup> =H; R <sup>2</sup> =CH <sub>3</sub>	90	
	paraformaldehído	C <sub>1</sub>	R <sup>1</sup> =H; R <sup>2</sup> =CH <sub>3</sub>	93	

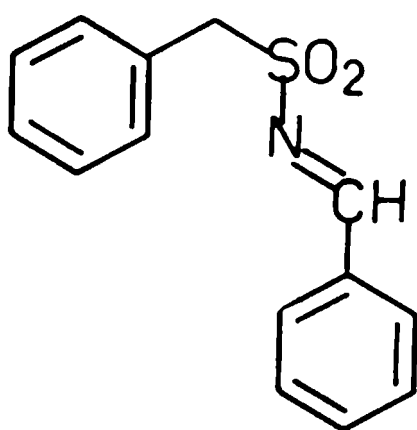
(a) Con s-tritiano como fuente de H<sub>2</sub>CS, no hubo reacción.

IV ( $R^1 = R^2 = H$ ) y en un caso además la N-metil-bencilsulfonamida IV ( $R^1 = H$ ;  $R^2 = CH_3$ ).

El paraldehído fue usado como fuente de etanal frente a bencilsulfonamida en las condiciones  $C_1$ ,  $C_1$  prolongando el tiempo a 24 horas,  $C_2$  y  $C_3$ ; en ningún caso pudo aislarse la correspondiente benzotiazina, 4-metil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido, ni ningún otro derivado formado.

Análogamente, los intentos de ciclización con un aldehído aromático, benzaldehído, frente a bencilsulfonamida (IV,  $R^1 = R^2 = H$ ) en las condiciones  $C_1$  y aún prolongando el tiempo de reacción a 24 horas no permitió obtener la 4-fenil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido, recuperándose en pequeña proporción la sulfonamida de partida.

En cambio, en las condiciones  $C_3$  fue aislado un producto identificado como la conocida N-benciliden-bencilsulfonamida (XII) con rendimiento moderado (44%). La prolongación del tiempo de reacción en estas últimas condiciones a 24 horas condujo a evidente descomposición, no aislándose ningún producto puro.



XII

Es de notar que XII es el intermedio a esperar sobre la base de la interpretación dada <sup>(1)</sup> para la reacción de sulfonamidas y formaldehído que conduce a sulfonil-amidometilación intramolecular.

Otro aldehído ensayado fue el tricloroetanal. Usado en

condiciones standard ( $C_1$ ) con bencilsulfonamida (IV,  $R^1 = R^2 = H$ ) dio una mezcla de productos que fue resuelta por cromatografía en columna obteniéndose un magro resultado de 3% de la benzotiazina esperada XI. En cantidades comparables entre sí fueron obtenidos el 2,2-bis-bencilsulfonamido-1,1,1-tricloroetano (X) y el sustrato de partida (Tabla XIII).

Prolongando el tiempo de la reacción en esas condiciones ( $C_1$ , 3 horas) se observa que el rendimiento de la benzotiazina XI fue mayor, aunque también es pobre; los restantes productos fueron aislados en proporciones similares a las del primer caso.

Las condiciones de reacción  $C_2$  más enérgicas que  $C_1$  permitieron obtener un buen rendimiento de la benzotiazina XI mientras que en las condiciones  $C_3$  se advierte descomposición, con lo que el rendimiento de XI fue menor.

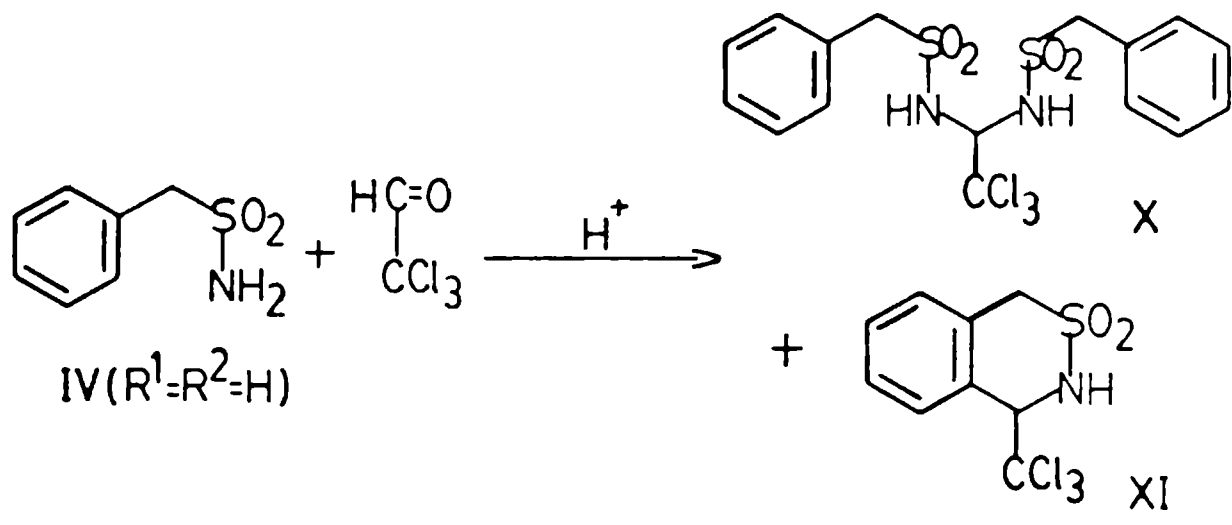
La 4-triclorometil-1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazina-2,2-dióxido (XI) presentó un caso de dimorfismo obteniéndose productos cristalinos con dos puntos de fusión marcadamente distintos (diferencia cerca de  $20^\circ C$ ) presentando además diferencias en los espectros infrarrojos (Fig. 18 y 19). Se vió que ambas muestras corresponden a una misma sustancia pues cada una de ellas pasó a la otra por cristalización.

El 2,2-bis-bencilsulfonamido-1,1,1-tricloroetano (X) usado como sustrato en las condiciones  $C_2$  sin agregar cloral rindió 66% de la benzotiazina XI.

Fueron infructuosos los intentos de ciclización de N-metil-bencilsulfonamida (IV,  $R^1 = H$ ;  $R^2 = CH_3$ ) con tricloroetanal, recuperándose tanto en las condiciones  $C_1$  como  $C_2$  la sulfonamida de partida casi cuantitativamente. En las condiciones  $C_3$  se observó un alto grado de descomposición.

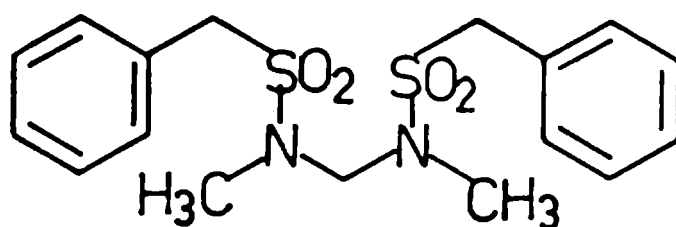
En la literatura <sup>(48)</sup> está descrita la ciclización de

Tabla XIII: Ciclización de bencilsulfonamina IV ( $R^1 = R^2 = H$ ) con tricloroetanal



Técnica	Benzotiazina XI (%)	Bis-sulfonamida X (%)	Bencilsulfonamida IV (%)
C <sub>1</sub>	3	17	16
C <sub>1</sub> (3 h)	21	19	18
C <sub>2</sub>	58		
C <sub>3</sub>	44		

N-tosil-2-fenetilaminas para dar N-tosil-tetrahidroisoquinolinas usando solución acuosa de formaldehído (ligero defecto o exceso) en cloroformo y  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  como catalizador ácido. Aquí aplicamos este procedimiento a la N-metil-bencilsulfonamida (IV,  $\text{R}^1 = \text{H}$ ;  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ ) obteniéndose la nueva N,N'-metilen-bis-(N-metil-bencil sulfonamida) (XIII) con rendimientos alrededor de 50%.



XIII

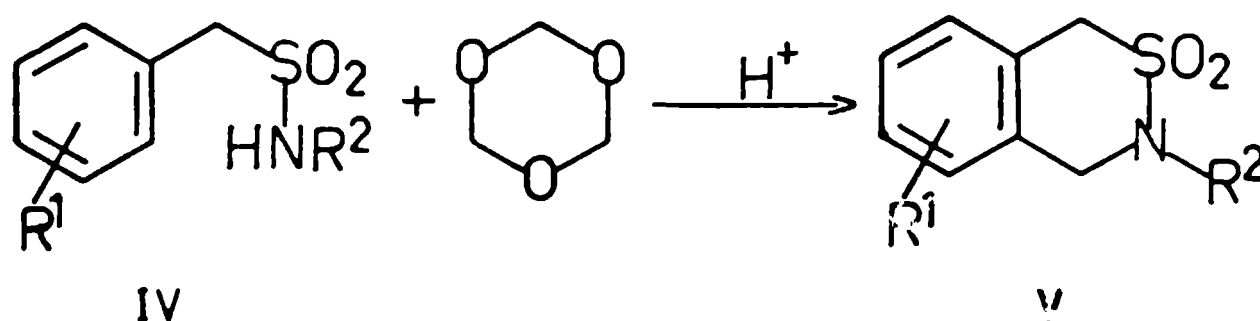
La ausencia de benzotiazina V ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ;  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ ) fue comprobada usando diversos sistemas cromatográficos. El empleo de s-trioxano en lugar de formaldehído acuoso dio análogos resultados; en cambio, el uso de s-trioxano por la técnica  $\text{C}_1$  ha dado <sup>(1)</sup> al to rendimiento de la benzotiazina V ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ;  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ ).



V. RESUMEN Y

CONCLUSIONES

En este trabajo se amplía el estudio de reacciones de ciclización (sulfonil-amidometilación intramolecular) en medio ácido fuerte de bencilsulfonamidas con s-trioxano como fuente de formaldehído.



Además se ensayaron otras fuentes de formaldehído y también otros aldehídos.

Fueron usadas bencilsulfonamidas IV con sustituyentes sobre el anillo aromático (R<sup>1</sup>), sobre el nitrógeno (R<sup>2</sup>) y sobre ambas posiciones (R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>). Estas sulfonamidas IV fueron preparadas siguiendo métodos generales de la literatura, a veces con algunas adaptaciones. En parte los compuestos no figuran en la literatura y su caracterización, así como la de otras sustancias nuevas de este trabajo, se hizo por punto de fusión, espectroscopía y análisis elemental.

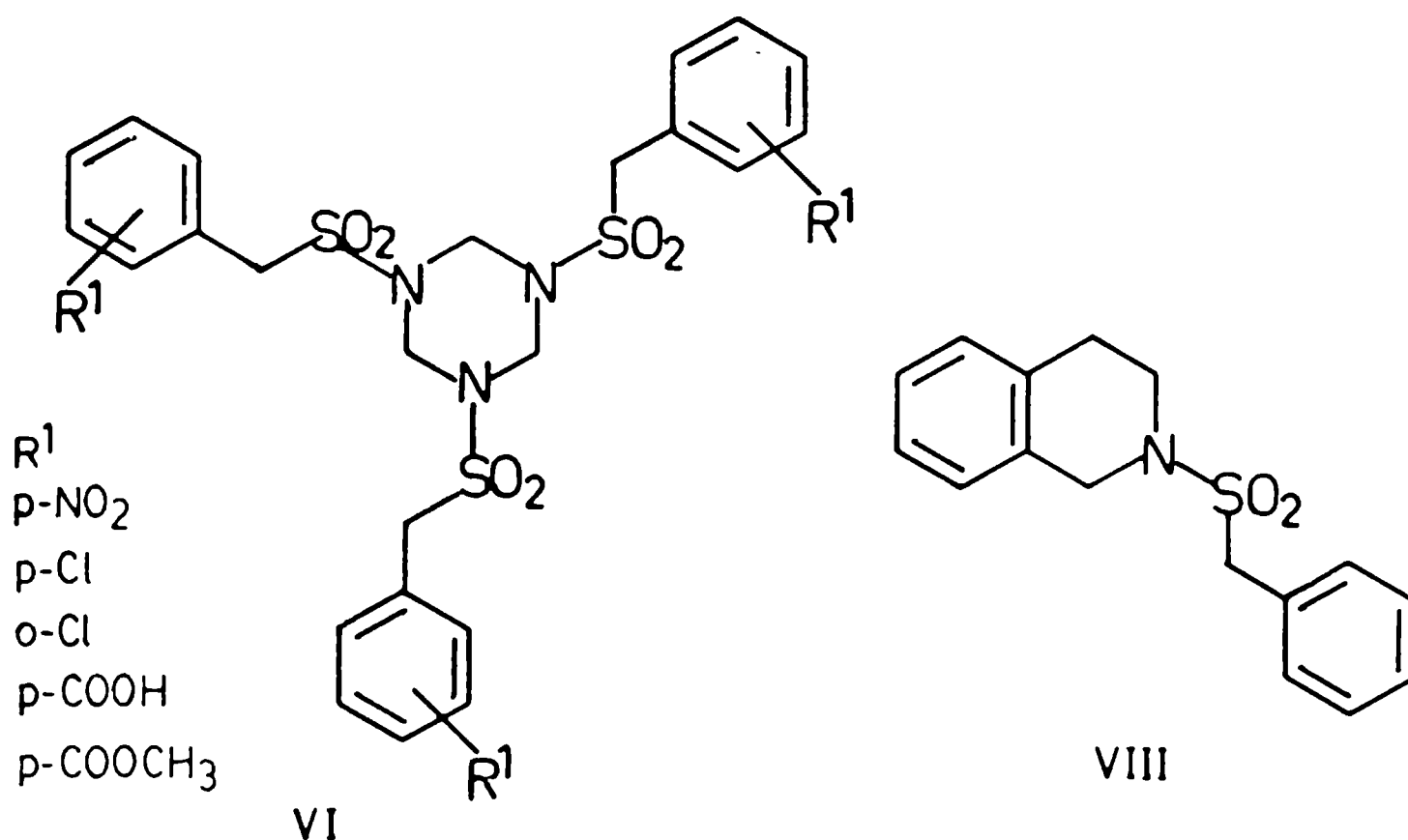
Las reacciones de ciclización fueron conducidas en diversos medios, técnicas C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, de distinta acidez (C<sub>4</sub> < C<sub>1</sub> < C<sub>2</sub> < C<sub>3</sub>), de los cuales C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub> no habían sido empleados antes.

Se usaron s-trioxano y bencilsulfonamidas sustituidas en el núcleo aromático con grupos activantes o desactivantes de la posición de cierre del nuevo anillo de V. Con los primeros (IV, R<sup>1</sup> = m-AcNH o m-CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = H) la reacción proporciona las correspondientes 1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazinas-2,2-dióxido (V) con rendimiento alto o moderado. Estas sustancias y los restantes derivados V

son nuevos.

En presencia de desactivantes la ciclización a V no ocurre en el medio  $C_1$  (excepto para dar V,  $R^1 = 7\text{-Cl}$ ;  $R^2 = \text{H}$ ) sino que se requiere un medio ácido más fuerte ( $C_2$  o  $C_3$ ). De este modo se han obtenido las benzotiazinas V ( $R^2 = \text{H}$ ) con sustituyentes  $R^1 = 8\text{-Cl}$ ;  $R^1 = 7\text{-Cl}$ ;  $R^1 = 6\text{-Cl}$ ;  $R^1 = 6\text{-COOCH}_3$  y  $R^1 = 6\text{-NO}_2$ . Los rendimientos son buenos o elevados excepto para  $R^1 = 6\text{-NO}_2$  que dió 31%. La ciclización para dar V ( $R^1 = 6\text{-COOH}$ ;  $R^2 = \text{H}$ ) dió resultado negativo aún en los medios ácidos más fuertes  $C_2$  y  $C_3$ .

Cuando las condiciones  $C_1$  (o en las menos ácidas  $C_4$ ) no se forma V, el producto que se obtiene con alto rendimiento es la correspondiente nueva triazina del tipo VI que en un ejemplo publicado ya se había dado como el producto cinético de esta reacción de sulfonil-amidometilación.



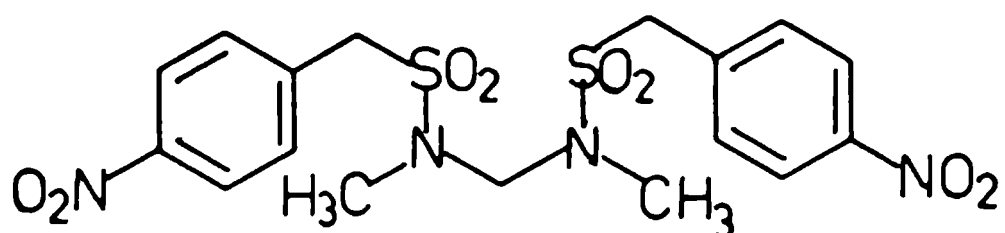
Las ciclizaciones de bencilsulfonamidas N-sustituídas (IV,  $R^1 = \text{H}$ ) dieron altos rendimientos de las correspondientes

benzotiazinas V usando la técnica  $C_1$  cuando el sustituyente es alquilo ( $V$ ,  $R^2 = C_2H_5$ ;  $R^2 = i-C_3H_7$ ) o aralquilo ( $V$ ,  $R^2 = C_6H_5CH_2$ ).

Son excepciones el intento para obtener V ( $R^2 = t-C_4H_9$ ) ya que este grupo no resiste las condiciones de acidez ni aún las más bajas ( $C_4$ ) y V ( $R^2 = C_6H_5CH_2CH_2$ ); en este último caso se produce una ciclización sobre el núcleo aromático del sustituyente dando lugar a la formación de la nueva N-bencilsulfonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina VIII.

Se tuvo éxito además en la obtención de V si el arilo sobre el nitrógeno tiene un núcleo desactivado ( $R^2 = p-ClC_6H_4$ ;  $R^2 = p-NO_2C_6H_4$ ) pero no así con un fenilo sin sustituir.

Se examinó la ciclización de dos sulfonamidas sustituidas en el núcleo y en el nitrógeno, en ambas  $R^2 = CH_3$  y  $R^1 = p-Cl$  o  $p-NO_2$ . La primera dió alto rendimiento de V ( $R^1 = 6-Cl$ ;  $R^2 = CH_3$ ) tanto usando la técnica  $C_1$  como  $C_2$ . En cambio, el p-nitroderivado sólo dió rendimiento insignificante de V ( $R^1 = 6-NO_2$ ;  $R^2 = CH_3$ ); el producto principal obtenido fue la nueva N,N'-metilen-bis-(N-metil-p-nitro-bencilsulfonamida) (IX), aislándose además la sulfonamida de partida sin reaccionar y N-etoximetil-N-metil-bencilsulfonamida (no descripta en la literatura) que es un artificio en la reacción, formado con el alcohol (conservador) del cloroformo usado en la separación de los productos.

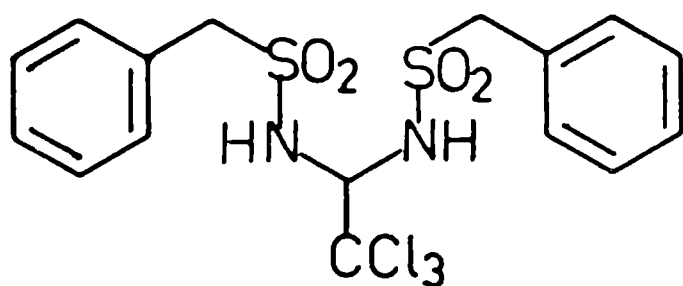


IX

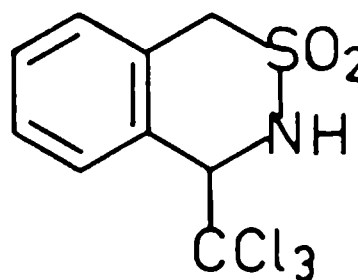
De lo antes expuesto puede concluirse que la reacción de sulfonil-amidometilación intramolecular de bencilsulfonamidas tiene carácter general y es un camino adecuado para la síntesis de 1H-3,4-dihidro-2,3-benzotiazinas-2,2-dióxido (V) alcanzándose usualmente buenos rendimientos. Importa la elección del medio de reacción más o menos ácido según la naturaleza de la sulfonamida.

Se ensayaron otras fuentes de formaldehído en lugar de s-trioxano; los resultados obtenidos muestran que el metilal y el paraformaldehído son también útiles y la conveniencia o no de su empleo podrá depender de la sulfonamida de partida.

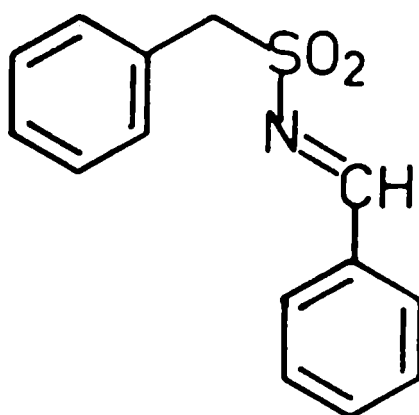
Fueron probadas también otras combinaciones carbonílicas en reemplazo de formaldehído: paraldehído como fuente de etanal, benzaldehído y tricloroetanal, obteniéndose sólo con este último la correspondiente benzotiazina XI. Este producto fue aislado con buen rendimiento en las condiciones de reacción C<sub>2</sub>; con acidez mayor (C<sub>3</sub>) el rendimiento fue algo menor y en medio ácido menos fuerte (C<sub>1</sub>) el rendimiento fue muy bajo. En este último medio se obtuvo además bajo rendimiento de la nueva 2,2-bis-bencilsulfonamido-1,1,1-tricloroetano (X); este compuesto en las condiciones C<sub>2</sub> sin usar tricloroetanal dió alto rendimiento de XI.



X



XI



XII

El benzaldehído en las condiciones ácidas más fuertes  $C_3$  condujo a la N-benciliden-bencilsulfonamida (XII); según la literatura este tipo de compuestos son los intermedios supuestos en la reacción de sulfonil-amidometilación intramolecular pero no habían sido aislados.

VI. R E F E R E N C I A S

B I B L I O G R A F I C A S

1. O.O. Orazi y R.A. Corral, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 470 (1976).
2. D. Matthies, Synthesis, 53 (1978); D. Matthies, Deutsche Apotheker Zeitung 119, 1507 (1979).
3. H. Hellmann, en "Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie", ed. W. Foerst, Verlag Chemie, Weinheim (1960), vol. II p. 190.
4. R. Schröter, en "Methoden der Organischen Chemie" (Houben-Weyl), ed. E. Müller, 4a. Ed., G. Thieme Verlag, Stuttgart (1957), vol. XI/1, p. 795.
5. H.E. Zaug y W.B. Martin, Org. React., 14, 52 (1965).
6. H.E. Zaug, Synthesis, 49 (1970); 85 y 181 (1984).
7. N.M. Mollov y A.P. Venkov, Symp. Pap. IUPAC. Int. Symp. Chem. Nat. Products 11th, 4 (Part 2), 280 (1978).
8. H. Hellmann, G. Aichinger y H.P. Wiedemann, Justus Liebigs Ann. Chem. 626, 35 (1959).
9. D. Ben-Ishai, R. Moshenberg y J. Altmann, Tetrahedron, 33, 1533 (1977).
10. C. Giordano y L. Abis, Gazz.Chim. Ital., 104, 1181 (1974) y referencias allí citadas.
11. K. Ikeda, T. Morimoto y M. Sekiya, Chem. Pharm. Bull., 28, 1178 (1980).
12. D. Ben-Ishai, I. Sataty y Z. Bernstein, Tetrahedron, 32, 1571 (1976).
13. D. Ben-Ishai, J. Altman y N. Peled, Tetrahedron, 33, 2715 (1977).
14. I. Sataty, N. Peled y D. Ben-Ishai, Isr. J. Chem., 13, 145 (1975).
15. H. Böhme, A. Dick y G. Driesen, Chem. Ber., 94, 1879 (1961).
16. N. Mollov, S. Philipov y Kh. Duchevska, Chem. Ber., 111, 554 (1978).



17. K. Sisido, H. Inada y T. Isida, *Tetrahedron Lett.*, 5267 (1968).
18. G. Ben-Et y D. Ben-Ishai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 376 (1969).
19. D. Ben-Ishai, G. Ben-Et y A. Warshavski, *J. Heterocycl. Chem.*, 7, 1289 (1970).
20. H.E. Zaugg, J.E. Leonard y D.L. Arendsen, *J. Heterocycl. Chem.*, 11, 833 (1974).
21. H. Haack y D. Voigt, *Ger. (East) Pat.* 137.927 (1979); *Chem. Abstr.* 92, 180808 (1980).
22. H. Böhme, S. Ebel y K. Hartke, *Chem. Ber.* 98, 1463 (1965).
23. A.K. Bose, A. Anjaneyulu, S.K. Bhattacharya y M.S. Manhas, *Tetrahedron*, 23, 4769 (1967).
24. M.A. Haimova, N. Mollov, S.C. Ivanova, A.I. Dimitrova y V.I. Ognyanov, *Tetrahedron*, 33, 331 (1977).
25. M. Cushman, J. Gentry y F.W. Dekow, *J. Org. Chem.*, 42, 1111 (1977).
26. B. Belleau, *Can. J. Chem.*, 35, 673 (1957).
27. H.E. Schoemaker, J. Dijkink y W.N. Speeckamp, *Tetrahedron*, 34, 163 (1978).
28. J. Dijkink y W.N. Speeckamp, *Tetrahedron*, 34, 173 (1978).
29. D. Ben-Ishai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 687 (1980).
30. B. Belleau, *Can. J. Chem.*, 35, 651 (1957) y comunicaciones preliminares allí citadas.
31. A. Mondon, *Chem. Ber.*, 92, 1461 y 1472 (1959); A. Mondon, J. Zander y H.U. Menz, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 667, 126 (1963).
32. Y. Watanabe, Y. Kamochi y T. Miyazaki, *Heterocycles*, 16, 609 (1981).
33. J. Finkelstein y A. Brossi, *J. Heterocycl. Chem.*, 4, 315 (1967).
34. R. Wittekind y S. Lazarus, *J. Heterocycl. Chem.*, 8, 495 (1971).

35. G. Deák, K. Gáll-Istók, L. Hazai y L. Sterk, *Synthesis*, 393 (1975).
36. H.E. Zaugg y D.L. Arendsen, *J. Heterocycl. Chem.*, 11, 803 (1974).
37. D. Ben-Isahi, N. Peled y I. Sataty, *Tetrahedron Lett.*, 21, 569 (1980).
38. E. Knoevenagel y H. Lebach, *Ber.*, 37, 4094 (1904).
39. M. Reuter, *Ger. Pat.* 847.006 (1952); *Chem. Abstr.*, 50, 2696 (1956).
40. L. Monti y G. Franchi, *Gazz. Chim. Ital.*, 70, 375 (1940); *Chem. Abstr.* 35, 3241 (1941).
41. L. Monti y G. Franchi, *Gazz. Chim. Ital.*, 81, 332 (1951).
42. H. Hellmann y K. Teichmann, *Chem. Ber.*, 91, 2432 (1958).
43. R. Albrecht, G. Kresze y B. Mlakar, *Chem. Ber.*, 97, 483 (1964).
44. J. v.Braun, G. Blessing y R. Cahn, *Ber.*, 57, 908 (1924).
45. J. v.Braun y K. Wirz, *Ber.*, 60, 102 (1927).
46. J. v.Braun y O. Bayer, *Ber.*, 60, 1257 (1927).
47. G.R. Proctor y R.H. Thomson, *J. Chem. Soc.*, 2302 (1957).
48. K. Ito y H. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, 25, 1732 (1977).
49. R.A. Corral y O.O. Orazi, ensayos no publicados.
50. R. Garth Pews, *J. Org. Chem.*, 44, 2032 (1979).
51. E. Sianesi, G. Bonola, R. Pozzi y P. Da Re, *Chem., Ber.*, 104, 1880 (1971).
52. O.O. Orazi y R.A. Corral, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 772 (1975).
53. a) M.Z.A. Badr, M.M. Aly y S.S. Salem, *Tetrahedron*, 34, 123 (1978).  
b) R.C. Weast, Ed., *CRC Handbook of chemistry and Physics*, 60th Ed., CRC Press (1980).  
c) W.B. Jensen, "The Lewis Acid-Base Concepts", J. Wiley (1980) p. 53.

54. A. Engelbrecht y B.M. Rode, *Monatsh. Chem.*, 103, 1315 (1972).
55. G.M. Kramer, *J. Org. Chem.*, 40, 302 (1975).
56. R.A.Y. Jones, "Physical and mechanistic organic chemistry", Cambridge University Press (1979), p. 73.
57. T. Gramstad, *Tidsskr. Kjemi, Bergvesen Met.*, 19, 62 (1959); *Chem. Abstr.* 54, 12739 (1960), citado en folleto "Trifluoromethanesulfonic acid" de pierce Chemical Co. (U.S.A.).
58. R.J. Gillespie y T.E. Peel, "Advances in Physical Organic Chemistry", Academic Press, London (1971), Vol. 9, p.1.
59. J. Sommer, P. Rimmelin y T. Drakenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 2671 (1976); D.M. Brouwer y J.A. Van Doorn, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 91, 897 (1972).
60. R.J. Gillespie, *Endeavour*, 32, 3 (1973).
61. R.J. Gillespie, *Acc. Chem. Res.*, 1, 202 (1968).
62. D.M. Kursanov, Z.N. Parnes y N.M. Loim, *Synthesis*, 633 (1974).
63. E.M. Arnett y G.W. Mach, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 1177 (1966).
64. R.J. Gillespie y T.E. Peel, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 5173 (1973).
65. C.M. Suter y A.W. Weston, *Org. React.*, 3, 141 (1946).
66. W.S. Johnson, *Org. React.*, 2, 114 (1944).
67. R.D. Haworth, *J. Chem. Soc.*, 1125 (1932).
68. L.I. Krimen y D.J. Cota, *Org. React.*, 17, 213 (1969).
69. H. Cristol, A. Laurent y M. Mousseron, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2313 (1961).
70. a) H. Koch y W. Haaf, *J. Liebigs Ann. der Chemie*, 618, 251 (1958).  
b) H. Koch y W. Haaf, *J. Liebigs Ann. der Chemie*, 638, 111 (1960).
71. W. Haaf, *Org. Synth., Coll. Vol. V*, 739 (1973).
72. V. Premasagar, V.A. Palaniswamy y E.J. Eisenbraun, *J. Org. Chem.*, 46, 2974 (1981).

73. R.S. Bodine, M. Hylarides, G.H. Daub y D.L. VanderJagt, J. Org. Chem., 43, 4025 (1978).
74. M.S. Newman y Ch.C. Davis, J. Org. Chem., 32, 66 (1967).
75. P.E. Eaton, G.R. Carlson y J.T. Lee, J. Org. Chem., 38, 4071 (1973); R.L. Cargill y T.E. Jackson, J. Org. Chem., 38, 2125 (1973).
76. J. March y J.S. Engenito, Jr., J. Org. Chem., 46, 4304 (1981).
77. R.D. Howells y J.D. Mc Cown, Chem. Rev., 77, 69 (1977).
78. A. Senning, Chem. Rev., 65, 385 (1965).
79. B.L. Booth y T.A. El-Fekky, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 2441 (1979).
80. B.L. Booth, T.A. El-Fekky y G.M. Noori, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 181 (1980).
81. B.L. Booth y G.M. Noori, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 2894 (1980).
82. N. Dennis, B. El Din Ibrahim y A.R. Katritzky, Synthesis, 105 (1976).
83. T. Okamoto, K. Shudo y T. Ohta, J. Am. Chem. Soc., 97, 7184 (1975).
84. T. Ohta, K. Shudo y T. Okamoto, Tetrahedron Lett., 101 (1977).
85. K. Shudo, T. Ohta, Y. Endo y T. Okamoto, Tetrahedron Lett., 105 (1977).
86. T. Ohta, R. Machida, K. Takeda, Y. Endo, K. Shudo y T. Okamoto, J. Am. Chem. Soc., 102, 6385 (1980).
87. K. Shudo, T. Ohta y T. Okamoto, J. Am. Chem. Soc., 103, 645 (1981).
88. W. Baker, G.E. Coates y F. Glockling, J. Chem. Soc., 1376 (1951).
89. W. Baker, F. Glockling y J.F.W. McOmie, J. Chem. Soc., 3357 (1951).

90. a) W. Gottardi, *Monatsh. Chem.*, 100, 42 (1969).  
b) S. Gronowitz y A. Maltesson, *Acta Chem. Scand.*, 25, 2435 (1971).  
c) G.A. Olah y H.C. Lin, *Synthesis*, 444 (1974).
91. a) F.D. Popp y W.E. McEwen, *Chem. Rev.*, 58, 321 (1958).  
b) F. Uhlig y H.R. Snyder, *Adv. Org. Chem.*, 1, 35 (1960).  
c) "A survey of the literature on applications of polyphosphoric acid", FMC Corporation (USA, 1964).  
d) E.S. Kronganz, A.L. Rusanov y T.L. Renard, *Russian Chem. Rev.*, 39, 747 (1970).  
e) D. Barton y W.D. Ollis, "Comprehensive Organic Chemistry", Pergamon Press, Oxford (1979), Vol. 6, p. 1444.  
f) M. Fieser, "Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis", Wiley (1982), Vol. 10, p. 321 y menciones de volúmenes anteriores.
92. A. Guy y J.P. Guetté, *Synthesis*, 222 (1980).
93. E.C. Horning y V.L. Stromberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 2680 (1952).
94. K. Wiechert, en "Newer methods of preparative organic chemistry", Interscience, N.Y. (1948), vol. I, pag. 315; M. Fieser y otros, "Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis", Wiley (1981), Vol. 9, p. 240 y menciones de volúmenes anteriores.
95. J.R. Norell, *J. Org. Chem.*, 35, 1611 (1970).
96. L.F. Fieser y E.B. Hershberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 1272 (1939)
97. M. Fieser, "Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis", Wiley (1982), Vol. 10, p. 418 y menciones de volúmenes anteriores; "Synthetica Merck, Reagenzien für die Organische Synthese, Vol. 1, p. 498 (1969); D. Barton y W.D. Ollis, "Comprehensive Organic Chemistry", Pergamon Press, Oxford (1979), Vol.6, p. 1587.
98. M.G. Harris y J.B. Milne, *Can. J. Chem.*, 49, 1888 (1971).

99. T. Ando, Y. Saito, J. Yamawaki, H. Morisaki, M. Sawada y Y. Yukawa, *J. Org. Chem.*, 39, 2465 (1974).
100. U. Svanholm y V.D. Parker, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 645 (1972).
101. J.D. Catt y W.L. Matier, *J. Org. Chem.*, 39, 566 (1974).
102. H.C. Brown y R.A. Wirkkala, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 1447, 1453, 1456 (1966).
103. L.L. Woods y J. Sapp, *J. Org. Chem.*, 29, 3445 (1964).
104. G.A. Olah y A.M. White, *Chem. Rev.*, 70, 561 (1970); G.A. Olah *Angew. Chem. (Int. Ed. Engl.)* 12, 173 (1973).
105. G.A. Olah, *Science*, 168, 1298 (1970).
106. J.P. Gesson, J.C. Jacquesy y M.P. Jouannetaud, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1128 (1980).
107. J.C. Jacquesy, M.P. Jouannetaud y S. Makani, *J.C.S. Chem. Comm.*, 110 (1980).
108. J.C. Jacquesy y M.P. Joauannetaud, *Tetrahedron*, 37, 747 (1981).
109. G.A. Olah y Y.K. Mo, *J. Org. Chem.*, 38, 353 (1973); Olah y R. Ohnishi, *J. Org. Chem.*, 43, 865 (1978).
110. J.C. Jacquesy, R. Jacquesy y G. Joly, *Tetrahedron Lett.*, 4433 (1974); J.M. Coustard, M.H. Douteau, J.C. Jacquesy y R. Jacquesy, *Tetrahedron Lett.*, 2029 (1975).
111. M. Quaedvlieg en "Methoden der Organischen Chemie" (Houben-Weyl), ed. E. Müller, 4ta. Edición, Thieme Verlag, Sttugart (1955), Vol. IX, Cap. 14.
112. Limpricht y V. Pechmann, *Ber.*, 6, 532 (1873).
113. R. Otto y R. Lüdgers, *Ber.*, 13, 1283 (1880).
114. P.W. Clutterbuck y J.B. Cohen, *J. Chem. Soc.*, 123, 2507 (1923).
115. O.O. Orazi, M. Mercere, R.A. Corral y J. Meseri, *An. Soc. Quim. Arg.*, 40, 91 (1952).
116. E. Fromm y J. de Seixas Palma, *Ber.*, 39, 3308 (1906).
117. A. Purgotti y C. Monti, *Gazz. Chim. Ital.*, 30, II, 246 (1900).

118. L. Weiss y K. Reiter, Justus Liebigs Ann. Chem., 355, 175 (1907).
119. L. Jackson y Fl. White, Jahresbericht d. die Fortschritte der Chemie, 756 (1879).
120. G.S. Misra y R.S. Asthana, J. Prakt. Chem., 3 [4], 4 (1956).
121. T.B. Johnson y J.A. Ambler, J. Am. Chem. Soc., 36, 372 (1914).
122. C.K. Ingold, E.H. Ingold y R.F. Shaw, J. Chem. Soc., 813 (1927).
123. L. Jackson y Fl. White, Am. Chem. Journal, 2, 165 (1880);  
J. Beilstein, Handbuch der Organischen Chemie, Vol. 11, 117.
224. Höchster Farbwerke, Chemisches Zentralblatt I, 358 (1911).
125. G. Mohr, Justus Liebigs Ann. Chem., 221, 215 (1883).
126. J.C. Sheehan, U. Zoller y D. Ben-Ishai, J. Org. Chem., 39, 1817 (1974).
127. S. Kushner, R.I. Casell, J. Morton y J.H. Williams, J. Org. Chem., 16, 1283 (1951).
128. H. Terauchi, S. Takemura y Y. Veno, Chem. Pharm. Bull., 23, 640 (1975).
129. C.S. Marvel y H.B. Gillespie, J. Am. Chem. Soc., 48, 2943 (1926).
130. G.T. Morgan y J.A. Pickard, J. Chem. Soc., 97, 48 (1910).
131. Y.M. Beasley, B.G. Overell, V. Petrow y O. Stephenson, J. Pharm. and Pharmacol., 10, 696 (1958).
132. M. Freifelder, J. Org. Chem., 27, 1092 (1962).
133. A. Weissberger, "Technique of Organic Chemistry", 2da. Ed. Interscience, London (1955), Vol. VII, p. 375.
134. A. Vogel, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 4a. Ed. Longmans, London (1978).
135. H. Becker y otros, "Organikum, Organisch-Chemisches Grundpraktikum", V.E.B. Berlin (1976), 15a. Ed., p. 792.
136. J. Burdon, I. Farazmand, M. Stacey y J.C. Tatlow, J. Chem. Soc. 2574 (1957).

137. A.K. Bose, B.N. Pramanik y P.L. Bartner, J. Org. Chem., 47, 4008 (1982).
138. D. Klamann, Monatsh. Chem., 84, 54 (1953); Chem. Abstr. 48, 2622 (1954).
139. R.A. Corral y O.O. Orazi, trabajo no publicado.
140. E. Ziegler y W. Rűf, Z. Naturforsch., 30b, 946 (1975).
141. F.A. Davis y otros, J. Am. Chem. Soc., 102, 2000 (1980).
142. C.J. Pouchert, "The Aldrich library of infrared spectra", Aldrich Chem. Co. (1970), p. 418.